

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
9 septembre 2005 (09.09.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/082882 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 333/70, 307/54,

333/38, 307/68, 209/18, 279/16, 215/50, 209/80, 405/12,
A61K 31/47, 31/40, 31/54, 31/335, 31/38, C07C 251/00

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2005/000199

(22) Date de dépôt international :

31 janvier 2005 (31.01.2005)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0400913 30 janvier 2004 (30.01.2004) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **CLINI-
GENETICS** [FR/FR]; 1105 avenue Pierre Mendès-France,
F-30000 Nîmes (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **MAR-
GUERIE, Gérard** [FR/FR]; 68, rue du Génie, F-94400
Vitry-sur-Seine (FR). **MALAUD, Eric** [FR/FR]; Rési-
dence Le Marc-Aurèle, 67, boulevard Jean Jaurès, F-30900
Nîmes (FR).

(74) Mandataires : **BREESE, Pierre** etc.; Breesé Derambure
Majerowicz, 38, avenue de l'Opéra, F-75002 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

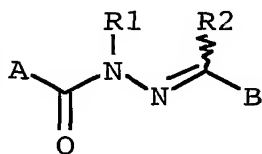
Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: HYDRAZIDE TYPE COMPOUNDS AND THE USE THEREOF IN PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR
THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

(54) Titre : COMPOSES DE TYPE HYDRAZIDE ET LEUR UTILISATION DANS DES COMPOSITIONS PHARMACEU-
TIQUES POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of general formula (I), where R1 and R2 are independently selected from a hydrogen atom, a branched or straight chain alkyl with 1 to 6 carbon atoms, a fluoroalkyl group with 1 to 6 carbon atoms and 3 to 7 fluorine atoms, A is an aromatic group with one or several rings, optionally comprising one or more heteroatoms and B is an optionally-substituted phenyl group, or an optionally -substituted pyridine.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des composés de formule générale (I) suivante dans laquelle : - R1 et R2, identiques ou différents, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, un radical fluoroalkyle de 1 à 6 atomes de carbone et de 3 à 7 atomes de fluor, - A représente un groupement aromatique de un ou plusieurs cycles comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, - B représente un groupement phényle éventuellement substitué ou un groupement pyridine éventuellement substitué.



WO 2005/082882 A1

COMPOSES DE TYPE HYDRAZIDE ET LEUR UTILISATION DANS
DES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES
MALADIES CARDIOVASCULAIRES

5 La présente invention concerne de nouveaux composés de
type hydrazide et leur utilisation comme agents actifs dans
des compositions pharmaceutiques destinées notamment au
traitement ou à la prévention des maladies
cardiovasculaires.

10 Malgré une recherche pharmacologique très active et de
grandes avancées dans les domaines chirurgicaux, les
maladies cardiovasculaires, accidents coronariens et
ischémies cérébrales, demeurent la cause principale des
décès et des invalidités dans le monde industrialisé. Le
15 diabète de type II et le syndrome métabolique qui lui est
associé, l'hypercholestérolémie, l'obésité définie comme une
augmentation de la masse graisseuse, l'hypercholestérolémie,
l'hypertriglycéridémie, et la dyslipidémie athérogène
caractérisée par des profils complexes de lipoprotéines sont
20 les facteurs de risques reconnus de ces maladies
cardiovasculaires.

Ces pathologies ont en commun un désordre du
métabolisme des lipoprotéines. La dyslipidémie athérogène du
diabétique de type II et du syndrome métabolique, par
25 exemple, est caractérisée par un taux élevé de triglycérides
(supérieur à 150 mg/dl), un taux de lipoprotéine de haute
densité cholestérol bas (HDLc inférieur à 40 mg/dl), un taux
de lipoprotéine de basse densité (LDLc) variable (inférieur
ou supérieur à 100 mg/dl). Dans l'hypercholestérolémie, le
30 taux circulant du LDL cholestérol est supérieur à 130 mg/dl,
le taux de triglycéride est peu modifié voire normal.
L'hypertriglycéridémie très souvent associée à l'obésité est
caractérisée par une très forte augmentation des

triglycérides (supérieur à 200 mg/dl) qui entre dans la structure des lipoprotéines.

La complication la plus sérieuse de tous ces syndromes est l'athérothrombose. L'athérothrombose est une pathologie complexe liée à ces désordres métaboliques et dont le développement est silencieux, progressif et peut débuter très tôt dans la vie en impliquant plusieurs phases successives.

La formation d'une plaque artérielle riche en lipide est un processus lent se développant en général sur plusieurs décennies. Il s'agit d'une accumulation progressive de lipoprotéines, de macrophages spumeux, et de calcium au niveau de la paroi artérielle. Les plaques affectent la plupart des individus soumis au régime riche en graisses animales habituel des pays occidentaux industrialisés, mais il existe une forte variabilité interindividuelle de la vitesse d'évolution et de l'extension des plaques qui est due en partie à des caractéristiques génétiques.

La présence de nombreux macrophages spumeux dans la plaque la rend vulnérable et occasionne des épisodes de rupture. La rupture de la plaque d'athérosclérose et la formation d'un thrombus plaquettaire sont quant à eux des processus aigus responsables des complications sévères de la maladie : l'infarctus coronaire et cérébral et la mort subite. La sévérité de la maladie dépend donc en grande partie de la taille de la plaque, de sa stabilité et de la manière dont le thrombus est formé par la rupture de cette plaque. Ce phénomène est assez mal connu et implique souvent un état inflammatoire chronique et une réponse immunologique. A ce jour, différentes options thérapeutiques sont disponibles pour le traitement de ces maladies.

Les agents hypolipémiants comme les statines ou l'ezetimibe, ont une efficacité reconnue. Les statines sont des inhibiteurs de la 3-hydroxy-methylglutaryl coenzyme A réductase qui est directement impliquée dans la synthèse du cholestérol. Les statines réduisent efficacement le taux de cholestérol et plus modestement le taux de triglycérides. L'ezetimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol. Ces molécules sont donc préconisées en prévention primaire et secondaire pour la plupart des patients dont le taux de LDLc est élevé. Les essais cliniques ont cependant démontré que le bénéfice médical des agents hypolipémiants, concernant le risque cardiovasculaire, n'est que de 30 à 35%. Leur utilisation s'accompagne quelquefois d'effets secondaires non désirés qui imposent l'arrêt du traitement. Dans de nombreux cas, des atteintes musculaires, une toxicité hépatique et des phénomènes d'intolérance sont observés.

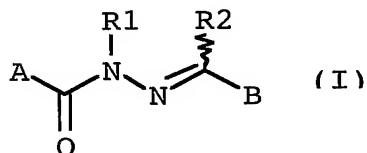
Les fibrates ou dérivés de l'acide fibrique sont également préconisés pour le traitement des dyslipidémies athérogène. Les dyslipidémies recouvrent des patients différents aux profils lipidique complexes : faible taux de cholestérol, taux élevés de triglycérides, faibles taux de HDLc. L'utilisation des fibrates réduit le risque d'accidents cardiovasculaires de 40 % environ. Leur utilisation s'accompagne malheureusement chez de nombreux patients d'effets non désirés dus à l'intolérance, une toxicité hépatique, et des atteintes musculaires.

L'accident thrombotique qui est la conséquence de la rupture d'une plaque artérielle, est en général traité par des agents antithrombotiques comme l'acide acétylsalicylique les thienopyridines ou les thyanopyridines.

Il existe donc un besoin pour de nouveaux composés capables de soigner les maladies cardiovasculaires et notamment pour traiter la croissance et la vulnérabilité d'une plaque artérielle.

5 La présente invention a précisément pour objet de nouveaux composés de type hydrazide utiles comme agent actif dans des compositions pharmaceutiques notamment pour le traitement ou à la prévention des maladies cardiovasculaires.

10 Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I) suivante :



15 dans laquelle :

- R1 et R2, identiques ou différents, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, un radical fluoroalkyle de 1 à 6 atomes de carbones et de 3 à 7 atomes
20 de fluor,

- A représente un groupement aromatique de un ou plusieurs cycles comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes,

- B représente un groupement phényle éventuellement
25 substitué ou un groupement pyridine éventuellement substitué.

Du fait de la fonction hydrazide au niveau de la double liaison N=C et de la signification des groupes B et R2, les composés de l'invention de formule (I) peuvent se
30 présenter sous des formes géométriques dites (E) ou (Z)

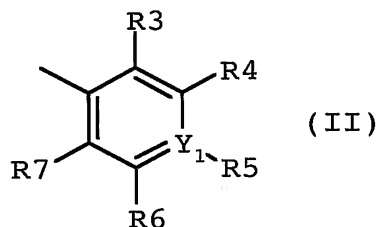
existant soit en équilibre soit sous une forme unique préférentiellement (E) :

- forme (E) dans laquelle les groupements ACONR1 et B sont de part et d'autre de la fonction imine N=C, dite forme

5 *trans*, ou

- forme (Z) dans laquelle les groupements ACONR1 et B sont d'un même côté de la fonction imine N=C, dite forme *cis*.

10 Des composés préférés de formule (I) sont ceux dans lesquels B représente un groupement de formule (II) suivante :

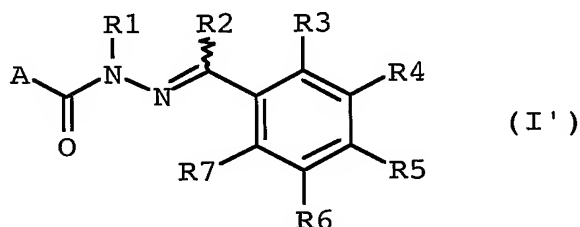


15 dans laquelle Y₁ est un atome de carbone pour former un noyau phényle ou un atome d'azote pour former un noyau pyridine et dans laquelle R3, R4, R5, R6 et R7, identiques ou différents, sont choisis parmi : un atome d'hydrogène, un atome d'halogène et plus particulièrement de fluor, chlore
20 et brome, un groupe de formule -OH, -OR8 ou -OCOR9, où R8 et R9 représentent un radical alkyl inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 6 carbones, un groupe amino -NH₂ ou -N(r, r') dans lequel r et r' identiques ou différents représentent un radical alkyle inférieur linéaire ou
25 ramifié, un radical aryle, ou un hétérocycle dans lequel r et r' pris ensemble forment un hétérocycle de taille variable, de préférence en position *para*.

Des composés préférés sont ceux de formule (I) dans laquelle R3 est un groupe de formule -OR8 et au moins deux
30 des substituants R4, R5, R6 et R7 représentent un atome

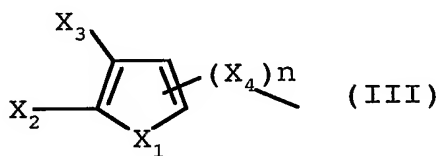
d'hydrogène. Parmi ceux-ci, on préfère également tout particulièrement les composés de formule (I) dans laquelle Y_1 est un atome de carbone.

- 5 D'autres composés préférés sont ceux de formule (I) dans lesquels B est de formule (II) dans laquelle Y_1 est un atome de carbone, répondant à la formule (I') suivante :



10

Une première forme de réalisation de l'invention concerne des composés de formule (I) dans laquelle A représente un groupement de formule (III) suivante :



15

dans laquelle :

- X_1 est choisi parmi :

- 20 . un atome d'oxygène et dans ce cas le groupement de formule (III) est un noyau 2-furanyl ou 3-furanyl en fonction de la position de la chaîne $-(X_4)_n$ -acyl-hydrazide sur les carbones α ou β de cet hétérocycle,

- 25 . un atome de soufre et dans ce cas le groupement de formule (III) est un noyau 2-thiophène ou 3-thiophène en fonction de la position de la chaîne $-(X_4)_n$ -acyl-hydrazide sur les carbones α ou β , cet atome de soufre

pouvant porter un atome d'oxygène pour former un sulfoxyde ou deux atomes d'oxygène pour former une sulfone,

. un atome d'azote et dans ce cas le groupement de formule (III) est un noyau 2-pyrrol ou 3-pyrrol en fonction de la position de la chaîne acyl-hydrazide sur les carbones α ou β de cet hétérocycle, cet atome d'azote pouvant porter un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbones, un radical fluoroalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 3 à 7 atomes de fluor, un radical acyle -COR₁₀ dans lequel R₁₀ représente une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée de 1 à 6 carbones, ou un radical aryle ou aralkyle,

. un atome d'oxygène et dans ce cas le groupement de formule (III) est un N-oxyde.

15 - X₂ et X₃, identiques ou différents, sont choisis parmi :

. un atome d'hydrogène, une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée inférieure de 1 à 6 atomes de carbone, un radical fluoroalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 3 à 7 atomes de fluor,

. un atome d'halogène, préférentiellement un atome de fluor, de chlore ou de brome,

. un groupe nitro -NO₂, un groupe amino -NH₂ ou un groupe -N(r, r'), dans lequel r et r' identiques ou différents représentent un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié, un radical aryle, ou un hétérocycle dans lequel r et r' pris ensemble forment un hétérocycle de taille variable,

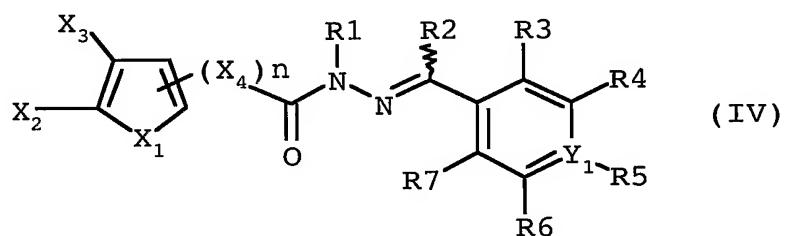
ou encore X₂ et X₃ sont inclus dans un cycle aromatique de type benzénique ou aza-benzénique si ce cycle comporte un atome d'azote, pour former un hétérocycle aromatique de type benzofurane lorsque X₁ est un atome d'oxygène, un noyau benzopyrrole lorsque X₁ est un atome d'azote libre ou substitué comme ci-dessus, un noyau benzothiophène lorsque

X_1 est un atome de soufre libre ou substitué comme ci-dessus ou encore un noyau de type pyridino si un atome d'azote intracyclique est présent,

- n est 0 ou 1,

5 - X_4 , s'il est présent, représente un groupe $-CH_2-$, $-OCH_2-$, ou $-CH=CH-$.

Des composés de formule (I) dans lesquels B est un groupement de formule (II) et A un groupement de formule
10 (III) répondent à la formule (IV) suivante :



dans laquelle Y_1 , X_1 , X_2 , X_3 , R_1 et R_2 ont la même
15 signification que précédemment et R_3 à R_7 identiques ou différents, sont choisis parmi : un atome d'hydrogène, un atome d'halogène et plus particulièrement de fluor, chlore et brome, un groupe de formule $-OH$, $-OR_8$ ou $-OCOR_9$, où R_8 et R_9 représentent un radical alkyl inférieur
20 linéaire ou ramifié de 1 à 6 carbones, un groupe amino $-NH_2$ ou $-N(r, r')$ dans lequel r et r' identiques ou différents représentent un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié, un radical aryle, ou un hétérocycle dans lequel r et r' pris ensemble forment un hétérocycle de taille
25 variable, de préférence en position *para*,

- n est 0 ou 1,

- X_4 , s'il est présent, représente un groupe $-CH_2-$, $-OCH_2-$, ou $-CH=CH-$.

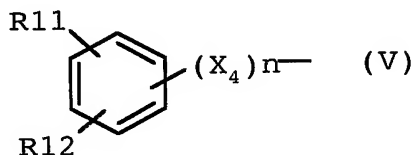
Des composés préférés sont ceux de formule (IV) dans laquelle R3 est un groupe de formule -OR8 et au moins deux des substituants R4, R5, R6 et R7 représentent un atome d'hydrogène. Parmi ceux-ci, on préfère également tout
5 particulièrement les composés de formule (IV) dans laquelle Y₁ est un atome de carbone.

Parmi les composés de formules (IV), l'invention se rapporte plus particulièrement aux composés suivants :

- 10 • N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)méthylène]-1-benzothiophène-2-carbohydrazide (désigné CGP02-01),
- (2Z)-3-(2-furyl)-N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)méthylène] acrylohydrazide
15 (désigné CGP02-02),
- N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)méthylène]-5-méthylthiophène-2-carbohydrazide (désigné CGP02-03),
- 2-furancarboxylique acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-
20 07),
- (1H-indol-3-yl) acétique acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-08),
- 25 • benzo[b]thiophène-2-carboxylique acide (3,5-dibromo-2-hydroxy-benzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-18).

Parmi ceux-ci, on préfère tout particulièrement le N'-
30 [(1E)-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)méthylène]-1-benzothiophène-2-carbohydrazide (CGP02-01).

Une deuxième forme de réalisation de l'invention concerne des composés de formule (I) dans laquelle A représente un groupement de formule (V) suivante :



dans laquelle :

- n est 0 ou 1

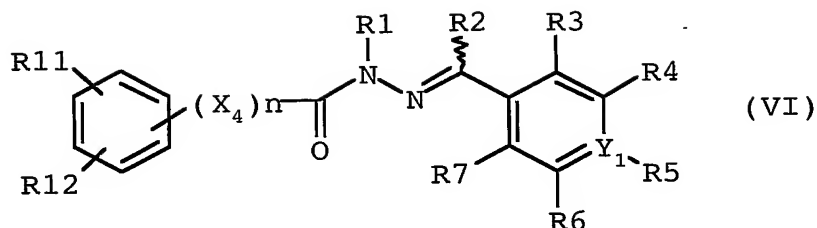
- X_4 s'il est présent représente un groupe $-CH_2-$ ou $-OCH_2-$, $-CH=CH-$,

- R11 et R12, identiques ou différents, en positions *ortho*, *méta* ou *para* par rapport à la liaison avec $-X_4-$ ou par rapport à la liaison avec $-CO-$ lorsque n est 0, sont choisis parmi : un groupement alkyle inférieur à chaîne linéaire ou ramifiée de 1 à 6 atomes de carbone ou aralkyle ou un radical fluoroalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 3 à 7 atomes de fluor, un radical $-OH$, $-OR_{13}$ où R13 représente un groupement alkyle inférieur à chaîne linéaire ou ramifiée de 1 à 6 atomes de carbone, un halogène et plus particulièrement du fluor et tout spécialement dans ce cas, lorsque R11 et R12 sont des atomes de fluor, ils sont en *ortho* de part et d'autre de la liaison avec $-X_4-$ ou le reste $-CO-$,

ou R12 représente un atome d'hydrogène et R11 représente un groupement sulfonamide de type $-SO_2NH_2$ en *para* par rapport à la liaison avec $-X_4-$ ou le reste $-CO-$,

ou encore R11 représente un atome d'hydrogène et R12 représente un groupe $-O$ phényl en *ortho* par rapport à la liaison avec $-X_4-$ ou le reste $-CO-$.

Des composés de formule (I) dans lesquels B est un groupement de formule (II) et A un groupement de formule (V) répondent à la formule (VI) suivante :



dans laquelle Y_1 , X_4 , R_1 , R_2 , R_{11} et R_{12} ont la même
 5 signification que précédemment et R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et R_7
 identiques ou différents, sont choisis parmi : un atome
 d'hydrogène, un atome d'halogène et plus particulièrement de
 fluor, chlore et brome, un groupe de formule $-OH$, $-OR_8$ ou
 $-OCOR_9$, où R_8 et R_9 représentent un radical alkyl inférieur
 10 linéaire ou ramifié de 1 à 6 carbones, un groupe amino $-NH_2$
 ou $-N(r, r')$ dans lequel r et r' identiques ou différents
 représentent un radical alkyle inférieur linéaire ou
 ramifié, un radical aryle, ou un hétérocycle dans lequel r
 et r' pris ensemble forment un hétérocycle de taille
 15 variable, de préférence en position *para*.

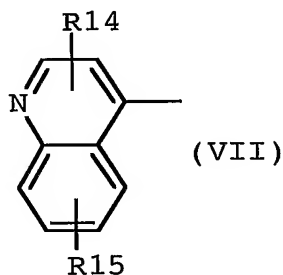
Des composés préférés sont ceux de formule (VI) dans
 laquelle R_3 est un groupe de formule $-OR_8$ et au moins deux
 des substituants R_4 , R_5 , R_6 et R_7 représentent un atome
 d'hydrogène. Parmi ceux-ci, on préfère également tout
 20 particulièrement les composés de formule (VI) dans laquelle
 Y_1 est un atome de carbone.

Parmi les composés de formules (VI), l'invention se
 rapporte plus particulièrement aux composés suivants :

- 25
- (4-diméthylamino)-N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)méthylène]benzohydrazide (désigné CGP02-04),
 - 2-phenéthylbenzoïque acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-05),
- 30

- N-[3-2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidène-hydrazinocarbonyl)-phényl]-propionamide (désigné CGP02-06),
- 5 • (3-chloro-phénoxy)-acétique acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzylidène)-hydrazide (CGP02-09),
- 2-phénoxy-benzoïque acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-11),
- 10 • 2,6-difluorobenzoïque acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-13),
- 4-trifluorométhylbenzoïque acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-16),
- 15 • 3,4-diméthoxybenzoïque acide (4-diéthylamino-2-hydroxy-benzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-17).

20 Une troisième forme de réalisation de l'invention concerne des composés de formule (I) dans laquelle A représente un groupement de formule (VII) suivante :



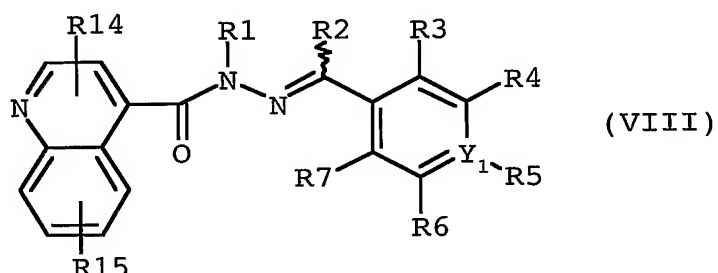
dans laquelle :

- R15 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome
- 25 d'halogène et plus particulièrement un fluor, un chlore ou un brome, un groupe -OH, -OR16 dans lequel R16 représente un radical alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée de 1 à 6 carbones ou un radical fluoroalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 3 à 7 atomes de fluor et plus particulièrement

un radical trifluorométhyle CF_3 , R15 étant positionné sur l'un des quatre sites libres restants de la partie aromatique bicyclique 3-oxo-3,4-dihydro-benzothiazin-yl, et

- R14 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 carbones et plus particulièrement un radical cyclopropyle.

Des composés de formule (I) dans lesquels B est un groupement de formule (II) et A un groupement de formule (VII) répondent à la formule (VIII) suivante :



dans laquelle Y_1 , R1, R2, R14 et R15 ont la même signification que précédemment et R3 à R7 identiques ou différents, sont choisis parmi : un atome d'hydrogène, un atome d'halogène et plus particulièrement de fluor, chlore et brome, un groupe de formule $-\text{OH}$, $-\text{OR}_8$ ou $-\text{OCOR}_9$, où R8 et R9 représentent un radical alkyl inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 6 carbones, un groupe amino $-\text{NH}_2$ ou $-\text{N}(\text{r}, \text{r}')$ dans lequel r et r' identiques ou différents représentent un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié, un radical aryle, ou un hétérocycle dans lequel r et r' pris ensemble forment un hétérocycle de taille variable, de préférence en position *para*.

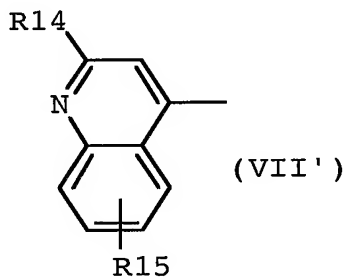
Des composés préférés sont ceux de formule (VIII) dans laquelle R3 est un groupe de formule $-\text{OR}_8$ et au moins deux des substituants R4, R5, R6 et R7 représentent un atome d'hydrogène. Parmi ceux-ci, on préfère également tout

particulièrement les composés de formule (VIII) dans laquelle Y_1 est un atome de carbone.

Parmi les composés de formule (VIII), l'invention se rapporte plus particulièrement au composé suivant :

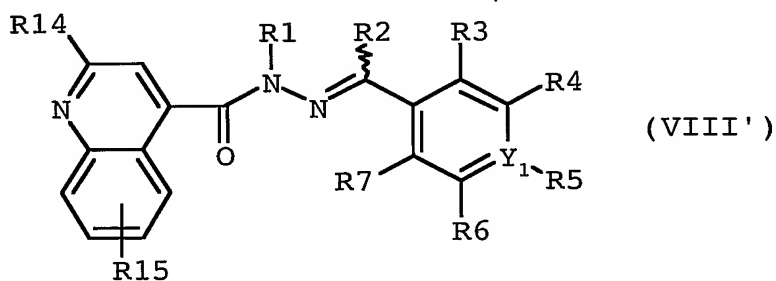
. 2-cyclopropylquinoline-4-carboxylique acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-14).

Des composés préférés sont ceux de formule (I) dans laquelle R14 est en position 2 du groupement quinoline et dans laquelle A représente un groupement de formule (VII') suivante :



dans laquelle R14 et R15 ont la même signification que précédemment.

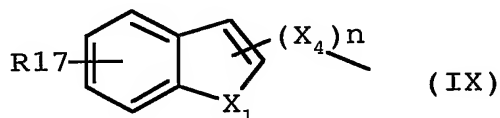
Des composés de formule (I) dans lesquels B est un groupement de formule (II) et A un groupement de formule (VII') répondent à la formule (VIII') suivante :



dans laquelle Y_1 , R_1 , R_2 , R_{14} et R_{15} ont la même signification que précédemment et R_3 , R_4 , R_5 , R_6 et R_7 identiques ou différents, sont choisis parmi : un atome d'hydrogène, un atome d'halogène et plus particulièrement de fluor, chlore et brome, un groupe de formule $-OH$, $-OR_8$ ou $-OCOR_9$, où R_8 et R_9 représentent un radical alkyl inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 6 carbones, un groupe amino $-NH_2$ ou $-N(r, r')$ dans lequel r et r' identiques ou différents représentent un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié, un radical aryle, ou un hétérocycle dans lequel r et r' pris ensemble forment un hétérocycle de taille variable, de préférence en position *para*.

Des composés préférés sont ceux de formule (VIII') dans laquelle R_3 est un groupe de formule $-OR_8$ et au moins deux des substituants R_4 , R_5 , R_6 et R_7 représentent un atome d'hydrogène. Parmi ceux-ci, on préfère également tout particulièrement les composés de formule (VIII') dans laquelle Y_1 est un atome de carbone.

Une quatrième forme de réalisation de l'invention concerne des composés de formule (I) dans laquelle A représente un groupement de formule (IX) suivante :



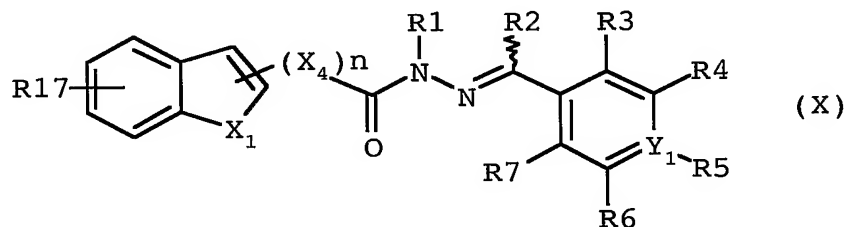
dans laquelle :

- X_1 et X_4 ont la même signification que précédemment,
- n est 0 ou 1,
- R_{17} est choisi parmi :

- un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, un radical fluoroalkyle de 1 à 6 atomes de carbones et de 3 à 7 atomes de fluor,
- 5 • un atome d'halogène, préférentiellement un atome de fluor, de chlore ou de brome,
- un groupement OR' pour lequel R' inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, un radical fluoroalkyle de 1 à 6 atomes de
- 10 carbone et de 3 à 7 atomes de fluor.

Des composés de formule (I) dans lesquels B est un groupement de formule (II) et A est un groupement de formule (IX) répondent à la formule (X) suivante :

15



dans laquelle Y₁, R₁, R₂, R₁₇, X₁, X₄ et n ont la même signification que précédemment et R₃, R₄, R₅, R₆ et R₇ identiques ou différents, sont choisis parmi : un atome d'hydrogène, un atome d'halogène et plus particulièrement de fluor, chlore et brome, un groupe de formule -OH, -OR₈ ou -OCOR₉, où R₈ et R₉ représentent un radical alkyl inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 6 carbones, un groupe amino -NH₂ ou -N(r, r') dans lequel r et r' identiques ou différents représentent un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié, un radical aryle, ou un hétérocycle dans lequel r et r' pris ensemble forment un hétérocycle de taille variable, de préférence en position *para*.

30

Des composés préférés sont ceux de formule (X) dans laquelle R3 est un groupe de formule -OR8 et au moins deux des substituants R4, R5, R6 et R7 représentent un atome d'hydrogène. Parmi ceux-ci, on préfère également tout
5 particulièrement les composés de formule (X) dans laquelle Y₁ est un atome de carbone.

L'invention concerne aussi, quand cela est possible, les sels des composés ci-dessus avec des acides de type
10 pharmaceutique tolérés physiologiquement.

A titre d'exemple de sels pharmaceutiques physiologiquement acceptables, on peut citer de manière non limitative les sels d'acide acétique, chlorhydrique, cinnamique, citrique, formique, hydrobromique, hydroiodique,
15 hydrofluorique, malonique, méthanesulfonique, oxalique, picrique, maléique, lactique, nicotinique, plénylacétique, phosphorique, succinique, tartrique, les sels d'ammonium, de diéthylamine, de pipérazine, de nicotinamide, d'urée, de sodium, de potassium, de calcium, de magnésium, de zinc, de
20 lithium, de méthylamino, de diméthylamino, de triméthylamino, de tris(hydroxyméthyl)aminométhane.

L'invention concerne les compositions pharmaceutiques pour l'homme ou l'animal comprenant à titre d'agent actif au
25 moins un des composés décrits ci-dessus ou leur sel pharmaceutiquement acceptable.

En effet, ces composés sont utiles pour le traitement de l'athérosclérose et de la resténose artérielle. Ils ont la propriété de diminuer la prise de poids due à une
30 accumulation de graisse abdominale, de diminuer l'augmentation du taux de cholestérol total et du cholestérol libre et le dépôt de triglycérides au niveau de la paroi artérielle et de réduire l'accumulation de macrophages au niveau des plaques athéromateuses. Ces

composés ont en particulier la propriété d'inhiber la formation de cellules macrophages spumeuses en inhibant l'accumulation de vésicules lipidiques intra-cellulaire. Par extension, ces molécules sont donc capables de traiter l'obésité, le diabète de type II, l'ischémie cérébrale et les stéatoses hépatiques, en bloquant l'accumulation de vésicules lipidiques dans des cellules telles que l'hépatocyte, la cellule du muscle lisse, l'adipocyte et la cellule endothéliale.

Ces composés sont donc utiles comme agents actifs dans des méthodes ou des compositions pharmaceutiques pour le traitement et éventuellement la prévention de toutes les maladies associées à des désordres du métabolisme des lipides. A ce titre, on peut citer entre autres, l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie, la dyslipoprotéinémie, la chylomicronémie, la lipodystrophie, l'hyperglycémie, ainsi que les pathologies associées à ces dysfonctionnements : l'athérosclérose, l'obésité, le diabète de type II, et la résistance à l'insuline, l'insuffisance cardiaque et l'ischémie cérébrale (stroke).

Par ailleurs, ces composés ayant la propriété de réduire le rétrécissement de la paroi artérielle, ils sont utiles comme agents actifs dans des méthodes ou des compositions pharmaceutiques pour le traitement et éventuellement la prévention de la resténose.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention comprennent des quantités suffisantes d'au moins un composé décrit précédemment.

Sur la base des résultats obtenus *in vivo* et présentés dans la partie expérimentale ci-après, les compositions de l'invention peuvent être administrées dans le cadre d'un traitement en une plusieurs doses de 0,01 à 500 milligrammes

par kilogramme de poids du corps par jour d'un ou plusieurs composés de l'invention.

La formulation des compositions pharmaceutiques selon l'invention est du type généralement utilisée dans le
5 domaine pharmaceutique.

A titre d'exemple, il peut s'agir de vecteurs pharmaceutiques tels que, par exemple, des sels ou des électrolytes, des sels de l'acide scorlique, de l'eau ou des solutions tamponnées, des solutions colloïdales, des
10 substances à base de cellulose, du polyéthylène glycol, des polyacrylates, des cires, des protéines, ou tout autre substance capable de dissoudre ou de rendre le composé actif disponible pour une action thérapeutique.

Les compositions de la présente invention peuvent être
15 administrées sous forme injectable ou par voie orale, parentérale, nasale sous forme de spray, rectale ou vaginale, par l'implantation de réservoir ou dispensateurs ou sous tout autre forme galénique en usage dans le domaine pharmaceutique.

20 Les formes injectables de ces compositions peuvent être des suspensions aqueuses ou oléagineuses. Ces suspensions peuvent être formulées selon tout procédé en usage dans ce domaine en utilisant des solvants ou des diluants non toxiques comme par exemple le 1,3-butanediol.
25 Parmi les solvants acceptables, il est possible d'utiliser de l'eau, des solutions tamponnées, des solutions de Ringer, ou des solutions isotoniques de sels. D'autres diluants acceptables peuvent être constitués de mono ou di-glycérides synthétiques, des alcools à longue chaîne, ou des
30 dispersants tels que la carboxyméthyl cellulose ou tout autre diluant ou émulsifiant utilisés dans la formulation de suspension pharmaceutique.

Les compositions pharmaceutiques de la présente invention administrées par voie orale, peuvent être sous

forme de capsule, de cachet ou de suspensions aqueuse ou sous forme d'émulsion. Ces formulations peuvent éventuellement contenir des composés chimiques destinés à adoucir ou améliorer le goût.

5 Les compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent être administrées sous forme de suppositoire en mélangeant le produit avec un excipient non irritant, non allergique, solide à la température ambiante et liquide à la température rectale de manière à libérer le
10 composé actif. De telles formulations peuvent utiliser par exemple de la cire d'abeille, des polyéthylèneglycols ou du beurre de cacao.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent également comprendre une combinaison d'un plusieurs composés de
15 l'invention avec une ou plusieurs autres molécules thérapeutiques. Ces molécules peuvent être par exemple des agents hypolipémiant réduisant la synthèse du cholestérol comme les « statines », des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II comme par exemple le
20 Losartan, des anticalciques, des antithrombotiques, des bêta-bloquants, des inhibiteurs des membres de la famille des récepteurs activés des proliférateurs du péroxysome (famille des PPAR), des inhibiteurs de la synthèse ou du métabolisme des triglycérides comme les Fénofibrate, des
25 agents capables d'augmenter la résistance à l'insuline comme les Troglitazone ou les Pioglitazone et d'une manière générale, toute autre molécule capable d'améliorer les performances pharmacologiques des composés décrits dans la présente invention.

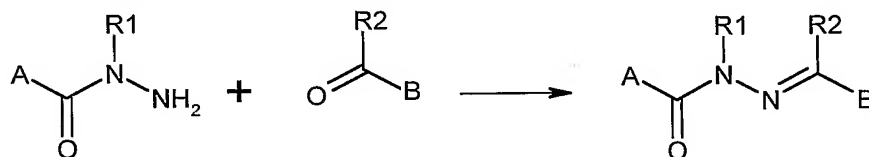
30

L'invention concerne également l'utilisation d'un composé selon l'invention pour la préparation d'une composition pharmaceutique selon l'invention.

L'invention concerne aussi la préparation des composés de formule (I) et des compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un desdits composés.

Les composés de formule (I) peuvent être préparés
5 selon les techniques connues de l'homme de métier. La présente invention décrit à cet égard une voie de synthèse générale qui est illustrée par le schéma ci-dessus et dans l'exemple de mode opératoire qui suit où les composés de
10 départ sont obtenus dans le commerce ou peuvent être synthétisés selon des procédés habituels connus de l'homme de métier et décrits dans les livres classiques de chimie organique ("Advanced Organic Chemistry" de M. B. Smith & J. March, Ed. John Wiley & Sons, "Handbook of Heterocyclic Chemistry" de A. R. Katritzky, Ed. Pergamon, et
15 "Heterocyclic Chemistry" de J. A. Joule et K. Mills, Ed. Blackwell Science).

Il est entendu que l'invention n'est pas limitée à une voie de synthèse particulière, et s'étend à d'autres
20 procédés permettant la production des composés de formule (I). A titre d'exemple, les composés de formule (I) peuvent ainsi être préparés soit en phase liquide soit en phase parallèle sur support solide. Les méthodes ci-dessous sont données à titre non limitatif, et tous autres procédés
25 permettant de créer des doubles liaisons de type imines N=C substituées peuvent être utilisés pour préparer les composés de l'invention.



Dans le schéma ci-dessus, R1, R2, A et B ont la même
30 signification que précédemment.

Selon le schéma ci-dessus, les composés de l'invention de formule (I) sont directement préparés par une réaction de condensation entre d'une part la matière première désignée carbo-hydrazide représentée par la formule A-CO-NR₁-NH₂ et
5 un aldéhyde ou une cétone représentée par la formule R₂-CO-B, pour lesquels les groupes A et R₁ d'une part et B et R₂ d'autre part ont respectivement les significations décrites pour les formules (II) à (VIII). Ces matières premières de départ mises en jeu sont commerciales et peuvent être
10 acquises auprès de sociétés de chimie à façon telles que Maybridge (Grande-Bretagne) ou Pfaltz-Bauer (USA), ce choix de sociétés n'étant pas exclusif.

Cette réaction de condensation est conduite
15 préférentiellement en atmosphère inerte, entre 0°C et 50°C de préférence à température ambiante en présence d'une base organique amine tertiaire de préférence la base de Hünig di-isopropyléthylamine DIEA, dans un solvant dipolaire aprotique de préférence le diméthylformamide DMF anhydre ou
20 dans l'éthanol à reflux pendant 6 à 8 heures. Le monitoring de l'avancement de la réaction est réalisé par analyse HPLC permettant de contrôler le temps de réaction préférentiellement inférieur à 24 h.

25 D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront des exemples qui suivent et dans lesquels il sera fait référence aux dessins en annexe où :

- La figure 1 représente les effets de doses croissantes du composé CGP02-01 sur l'accumulation de
30 vésicules lipidiques dans une cellule macrophage cultivée en présence de lipoprotéines marquées à l'aide de l'agent fluorescent Cyanine 3. La courbe dose réponse indique une IC₅₀ de 5×10^{-7} M.

- La figure 2 montre la réduction de la prise de poids par réduction de la masse graisseuse abdominale chez des souris ApoE négative après traitement par le composé CGP02-01. Les souris ont été traitées pendant 41 jours à une dose de 20 μ g de composé CGP02-01 par jour. Les souris contrôles et les souris traitées ont été alimentées par un régime normal sans surcharge en cholestérol.

- La figure 3 représente l'effet du composé CGP02-01 sur l'augmentation du taux de cholestérol libre dans le plasma chez des souris ApoE négative. Les souris ont été traitées d'une manière identique à celle qui est décrite dans la figure 2.

- La figure 4 montre la variation du taux de cholestérol total chez une souris ApoE négative traitée ou non traitée par le composé CGP02-01.

- La figure 5 montre la variation du taux de triglycérides présent dans l'aorte de souris ApoE négative traitées ou non traitées par le composé CGP02-01.

- La figure 6 montre la modification de la plaque d'athérome chez des souris ApoE négative traitées ou non traitées par le composé CGP02-01. On note la présence d'une situation inflammatoire et de nombreux macrophages spumeux dans la lésion des souris non traitées, et la réduction significative de ces macrophages ainsi que l'absence de réaction inflammatoire dans l'aorte des souris traitées.

- La figure 7 montre l'inhibition de la formation de cellules spumeuses par les composés CGP 02-02 et CGP 02-03. Les cellules THP1 différenciées sont cultivées en présence de lipoprotéines oxydées (3 μ g/ml oxLDL) marquées par de la cyanine 3 pendant 24 heures à 37°C. Les cellules sont traitées par les composés CGP 02-02 et CGP 02-03 à différentes concentrations. Les conditions sont identiques à celles de la figure 1.

- La figure 8 représente l'effet du composé CGP 02-01 administré par voie orale (50 mg/kg) sur le taux plasmatique de cholestérol total (g/L) après 3 semaines de traitement d'un modèle de rat (n=12), soumis à un régime riche en fructose (10 %). La metformine a été injectée à la même dose pour servir de témoin standard dans ce modèle animal.

- La figure 9 illustre les variations du taux plasmatique de triglycérides (g/L) chez une souris ApoE -/- soumise à un régime riche en cholestérol et traitée pendant 3 mois avec le composé CGP 02-01.

- La figure 10 montre l'effet du composé CGP 02-01 administré par voie orale (50 mg/kg) sur le taux plasmatique de triglycérides (g/L) après 3 semaines de traitement sur un modèle de rat (n=12), soumis à un régime riche en fructose (10 %). Les rats sont nourris quotidiennement avec un régime contenant 10% de fructose pendant 3 semaines. Le régime est ensuite maintenu en ajoutant le composé CGP 02-01 pendant 3 semaines. Chaque rat est analysé séparément. La metformine a été administrée à la même dose pour servir de témoin standard dans ce modèle animal.

- La figure 11 représente l'effet du composé CGP 02-01 injecté par voie IP sur le taux plasmatique d'insuline (ng/mL) de souris ApoE -/- soumises à un régime riche en cholestérol. Les souris sont traitées pendant 3 mois.

- La figure 12 montre l'effet du composé CGP 02-01 administré par voie orale (50 mg/kg) sur le taux plasmatique d'insuline (ng/mL) après 3 semaines de traitement sur un modèle de rat (n=12), soumis à un régime riche en fructose (10 %). Les rats sont nourris quotidiennement avec un régime contenant 10% de fructose pendant 3 semaines. Le régime est ensuite maintenu en ajoutant le composé CGP 02-01 pendant 3 semaines. Chaque rat est analysé séparément. La metformine a été administrée à la même dose pour servir de témoin standard dans ce modèle animal.

- La figure 13 montre l'effet du composé CGP 02-01 injecté par voie IP à différentes doses sur l'obésité abdominale de souris ApoE -/- soumises à un régime riche en cholestérol. Les souris sont traitées pendant 3 mois.

5 - La figure 14 montre l'effet du composé CGP 02-01 injecté par voie IP à différentes doses sur le dépôt de triglycérides dans la paroi aortique de souris ApoE -/- soumises à un régime riche en cholestérol. Les souris sont traitées pendant 3 mois.

10 - La figure 15 montre que lorsque des souris ApoE -/- sont soumises à un régime normal ou riche en cholestérol, elles développent une ischémie coronarienne illustrée par la présence d'une micro-embolisation des microvaisseaux coronariens (figure A). Lorsque le composé CGP 02-01 est
15 injecté à ces souris, ces lésions cardiaques sont considérablement réduites (figure B).

- La figure 16 illustre l'effet dose du composé CGP 02-01 sur les lésions coronariennes de souris ApoE -/- soumises à un régime normal (figure A) et à un régime riche
20 en cholestérol (figure B).

- La figure 17 illustre l'effet du composé CGP 02-01 sur l'augmentation de la glycémie chez des rats soumis à un régime riche en fructose (10%). Le régime est maintenu pendant 21 jours. Le composé est administré par voie orale
25 suite à la période de diète fructose. La figure illustre l'effet stabilisant du composé.

- La figure 18 illustre l'effet bénéfique du composé CGP 02-01 sur la tolérance au glucose chez des rats soumis à un régime riche en fructose (10%). Le composé est administré
30 par voie orale, au bout du 14^{ème} jour une dose unique supplémentaire de 2 g/kg de glucose est administrée. La glycémie est mesurée à 30, 60 et 120 minutes après ce choc glycémique.

Exemple 1 : Synthèse du CGP02-01.

Dans un tricol sec équipé d'une agitation magnétique, sont introduits 510,08 mg de l'acide [benzo(b)thiophène]-2-carboxylique hydrazide commercial dissout dans 28 ml de DMF
5 anhydre. Après addition de 256 µl de DIEA (diéthylisopropylamine), la solution est agitée à température ambiante pendant 5 min. A cette solution légèrement colorée jaune sont additionnés 538,27 mg de 4,6-diméthosysalicyl-aldéhyde, le milieu est agité à température
10 ambiante pendant 24h. L'avancement de la réaction est suivi par analyse HPLC jusqu'à consommation complète de la matière première. Après évaporation du solvant, le résidu solide obtenu est recristallisé dans CH₃CN puis lavé à l'éther éthylique. Le produit purifié obtenu N'-[(1E)-(2-hydroxy-
15 4,6-diméthoxyphényl)méthylène]-1-benzothiophène-2-carbohydrazide est un solide jaune (743,6 mg, rdt = 71%).

Données physico-chimiques :

Masse moléculaire : 356,40 g/mol

Point de fusion : 205,4°C

20 Pureté LC-MS : 100% (M+1 = 357,33)

Pureté HPLC : 95,8% (temps de rétention : 20 min, détection UV : 200-400 nm)

RMN 1H (DMSO-d₆; 400MHz) : δ (ppm) 3,799 (s, 3H, OCH₃), 3,862 (s, 3H, OCH₃), 6,16 (s, 1H, Ar), 6,17 (s, 1H, Ar), 7,495 (m, 2H, Ar), 8,02 (dd, 1H, J=7,2 Hz et 1,3 Hz),
25 8,07 (dd, 1H, Ar, J=7,2 Hz et 1,4 Hz), 8,231 (s, 1H, CH=C), 8,861 (s, 1H, CH=N), 12,26 (s, 1H, OH), 12,348 (s, 1H, N-NH-CO).

RMN 13C (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ (ppm) 55,438 (OCH₃),
30 55,948 (OCH₃), 90,524 (CH, Ar), 93,843 (CH, Ar), 122,846 (CH, Ar), 125,097 (CH, Ar), 124,439 (2CH, Ar), 125,684 (CH=C), 126,577 (CH=N), 145,980 (CO-NH=N).

IR-FT (KBr 0,05%): 3445,66 (Ar-OH), 1630,21 (-CO-NH=N), 1600,27 (-NH-N=C-) cm⁻¹.

Analyse élémentaire : $C_{18}H_{16}N_2O_4S + 0,5 H_2O$

	% C	% H	% N	% S
Théorique	59,17	4,69	7,67	8,77
Trouvée	59,40	4,66	7,83	8,79

Exemple 2 : Cultures cellulaires.

Plusieurs lignées de cellules permanentes peuvent être
5 utilisées pour démontrer l'effet des molécules de la famille
à laquelle appartient la molécule CGP02-01 sur la fixation
et l'accumulation de lipides dans des vésicules
intracellulaires. Ces cellules peuvent incorporer des
lipoprotéines, des lipoprotéines modifiées, par exemple
10 oxydées ou acétylées, des triglycérides ou des chylomicrons.
Ces cellules ont la capacité de se transformer en cellules
spumeuses et peuvent ainsi présenter un phénotype
athérogène. Il est possible d'utiliser, à titre d'exemple,
les cellules THP1, U937, KG1 ou tout autre cellule pouvant
15 être activée et différenciée en macrophage, cellule
endothéliale, cellule du muscle lisse, hépatocyte ou
adipocyte puis mise en culture en présence de milieu
contenant des lipoprotéines.

D'autres types de cellules ayant été génétiquement
20 modifiées pour exprimer des récepteurs membranaires
spécifiques de la captation de lipoprotéines ou des acides
gras peuvent également être utilisées. Ces récepteurs
membranaires peuvent faire partie de la famille des
molécules scavenger contenant des protéines telles que SRAI,
25 SRAII, SRBI, CD36 ou des membres de la famille des
récepteurs des acides gras (FABP) par exemple.

A titre d'exemples, on peut citer plus
particulièrement des cellules du type des cellules THP1
différenciées sous l'action de phorbol 12-myristate-13-
30 acetate (PMA) à une concentration de 10^{-7} M, ont été
utilisées pour mesurer la formation et l'accumulation de

vésicules lipidiques observées au cours de la formation de macrophage spumeux en présence ou en absence du composé CGP02-01.

Les cellules sont cultivées dans des plaques à 96 puits, à une densité de 1, 2 ou 5×10^5 cellules par ml en milieu RPMI-1640 ou en milieu MEM contenant 1%, 2%, 5 % ou 10% de sérum de veau foetal (SVF), 100 Unité / ml de pénicilline, 100 $\mu\text{g/ml}$ de streptomycine, 200 mM de L-Glutamine à 37°C en incubateur à CO₂. Le milieu de culture peut être remplacé tous les deux jours.

Dans le présent exemple, l'accumulation de vésicules lipidiques au sein de la cellule a été mesurée en utilisant des cellules THP1 après fixation par la paraformaldehyde en milieu PBS à l'aide d'une solution contenant un marqueur fluorescent de type Oil Red O pour visualiser les vésicules. L'image des cellules riches en vésicules a été analysée à l'aide d'un microscope équipé d'une caméra CCD et des logiciels nécessaires à l'analyse.

Les cellules THP-1 ($5 \cdot 10^5$ cellules/ml) (ECACC) étaient maintenues et cultivées dans du milieu RPMI-1640 contenant 10% de sérum de veaux foetal (FBS), 200 mM de L-Glutamine, 100 Unités/ml de pénicilline et 100 $\mu\text{g/ml}$ de Streptomycine (Invitrogen-Life Technologies) à 37°C, dans un incubateur à 5% CO₂. Le milieu était remplacé tous les 2-3 jours.

Pour induire la différenciation des THP-1, $1.25 \cdot 10^5$ cellules/puits étaient déposées dans des puits d'une plaque de culture 96 puits, dans leur milieu de culture contenant 10^{-7} M de phorbol 12-myristate-13-acetate (Sigma), pendant 24 heures à 37°C, 5% CO₂. Les THP-1 différenciées étaient alors incubées avec des LDLox couplées à la cyanine-3 (1.5 $\mu\text{g/ml}$) en présence ou en absence de la molécule CGP02-01 (concentrations comprises entre 10^{-5}M et $3.16 \cdot 10^{-10}\text{M}$) pendant 24 heures à 37°C, 5% CO₂. Après fixation des cellules au paraformaldéhyde 4%, les noyaux étaient marqués au Hoechst

33342 (10 µg/ml) pendant 20 minutes, à température ambiante. Après deux lavages, 16 images/puits du signal liée à la cyanine-3 et au Hoechst 33342 étaient prises en utilisant un microscope à fluorescence couplé à une caméra CCD. Chaque
5 image était analysée et quantifiée avec le logiciel MetaMorph (Universal Imaging).

Le tableau 1 ci-dessous rapporte le pourcentage observé pour l'inhibition de la captation et de l'accumulation sous forme de vésicules lipidiques, de
10 lipoprotéines marquées à la cyanine 3, par des cellules exprimant le scavenger CD36. Les cellules ont été incubées en présence de chacune des molécules constituant cette famille et représentées par la molécule CGP02-01 à une concentration finale et identique pour chaque molécule de
15 2,5 µM.

Tableau 1

Molécules	Inhibition de l'accumulation des LDL ox en (%)
CGP02-01	76
CGP02-02	64
CGP02-03	82
CGP02-04	61
CGP02-05	77
CGP02-06	71
CGP02-07	63
CGP02-08	58
CGP02-09	53
CGP02-10	52
CGP02-11	44
CGP02-12	43
CGP02-13	68
CGP02-14	81
CGP02-15	40
CGP02-16	77
CGP02-17	88
CGP02-18	78

Le tableau de l'annexe 1 donne les structures de composés de l'invention ainsi que leur code par rapport au tableau 1 ci-dessus ainsi que leur pourcentage d'inhibition à une concentration de 25 microM sur les cellules THP1 pendant 24 heures.

Un des composés préféré de cette famille est le composé CGP 02-01. Lorsque des cellules macrophages de types THP1 différenciées sont cultivées en présence de ce composé à une concentration de 1 μ M on observe une forte inhibition de l'accumulation de vésicules lipidiques (figure 1) Cet effet inhibiteur dépend de la concentration en produit CGP 02-01 (figure 1).

Bien que le composé CGP 02-01 ait été sélectionné comme produit de référence, d'autres composés de la même famille montrent la même activité et sont capables de bloquer l'accumulation de lipides intracellulaires. La figure 7 illustre l'activité inhibitrice des composés CGP 02-02 et CGP 02-03 faisant partis de la même famille de molécules.

Exemple 3: Traitement de souris athéromateuse.

Différents types d'animaux peuvent être utilisés pour étudier les modifications du métabolisme des lipides, la formation de lésions artérielles et la progression d'une plaque d'athérome. Ces animaux sont disponibles dans le commerce. Il est possible d'utiliser des souris, des rats, des lapins hyperlipémiques (HWWL) ou des animaux plus importants comme le porc ou le singe. Des animaux génétiquement modifiés peuvent également être utilisés comme par exemple des souris ApoE -/- , LDL-R -/-, ApoAI -/-.

Deux types de modèles animaux ont été utilisés.

En premier lieu, des souris dépourvues du gène codant pour l'Apo lipoprotéine E (ApoE -/-) ont été utilisées. Ces souris représentent un modèle de choix pour l'étude de

l'athérosclérose précoce et le développement d'une plaque riche en macrophages spumeux. Des souris males C57BL/6J homozygotes pour la délétion du gène ApoE ont été soumises à un régime normal jusqu' à l'âge de huit semaines. Ces souris
5 (n=8 par groupe) ont ensuite reçu ad libitum et pendant 12 semaines, soit un régime non enrichi en cholestérol ou en graisse, soit un régime enrichi, contenant 1,5 g/kg de cholestérol et 200 g/kg de graisse d'origine lactée. Les souris non traitées ont subi des injections quotidiennes
10 intra péritonéale d'une solution contenant du DMSO à 10%. Les souris traitées ont reçu par injection intra péritonéale, la même solution contenant 2 ou 20 µg (soit, 0,1 mg/kg/jour ou 1 mg/kg/jour) du composé CGP 02-01. Après le prélèvement de sang pour les analyses biochimiques, les
15 souris ont été euthanasiées.

En second lieu, l'activité du composé CGP 02-01 a été examinée en utilisant un modèle de rat-fructose de référence. Des groupes de rats (n=12) Wistar, ont été soumis à un régime contenant 10% de fructose pendant 3 semaines.
20 Dans ces conditions, les rats développent un syndrome métabolique comportant une hyperglycémie, une hyperinsulinémie, une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie. Des groupes de rats ont ensuite reçu par gavage 50 mg/kg du composé CGP 02-01 dissout dans une
25 solution de tween 80 2% et formulé dans du méthylcellulose. Les prélèvements de sang pour les analyses biochimiques ont été réalisés à 1, 2 et 3 semaines. Des groupes indépendants de rats ont été traités dans les mêmes conditions par du chlorhydrate de metformine à une dose de 50 mg/kg. La
30 metformine a servi de référence dans ce modèle de syndrome métabolique.

Exemple 4: Mesure du cholestérol libre dans le plasma.

La mesure du cholestérol libre peut se faire par une méthode enzymatique. Le cholestérol libre est oxydé par la cholestérol oxydase en Delta 4 cholestenone et produit de façon simultanée du peroxyde d'hydrogène. L'hydrogène peroxyde permet ensuite la condensation oxydative de la DHESA et de l'aminopirine produisant une couleur bleue. La quantité de cholestérol libre est alors mesurée par l'absorbance de la couleur bleue. Les échantillons peuvent être récupérés sur un tampon citrate contenant de l'EDTA et de l'héparine. Cet essai peut être obtenu sous forme de kit dans le commerce.

Lorsque des souris ApoE ^{-/-} sont soumises à un régime normal non enrichi et traitées avec le composé CGP 02-01 (1 mg/kg), le taux plasmatique de cholestérol non estérifié diminue de manière significative. La variation observée chez les animaux non traités sur une période de 3 mois est en moyenne de 136 ± 19 g/L. La variation observée pour les animaux traités pendant la même période est de 105 ± 6 g/L, soit un effet de 22,7 % (p < 0,05).

Exemple 5: Mesure du Cholestérol total dans le plasma.

Le cholestérol total circulant peut être mesuré par un dosage enzymatique à l'aide de kit existant dans le commerce. Ce dosage peut par exemple utiliser une séquence enzymatique du type cholestero-esterase/ cholesteroxydase / peroxydase chromogène. En résumé, le cholestérol esterifié total est transformé en cholestérol libre et acide gras par l'action de la cholestérol esterase. Le cholestérol non esterifié est ensuite mesuré par la formation de quinoneimine en présence de cholestérol oxydase, et de peroxydase. L'intensité de la coloration quinoneimine est proportionnelle à la quantité de cholestérol présente dans l'échantillon.

Le tableau 2 ci-dessous rapporte les variations des taux plasmatiques du HDL et du cholestérol total chez une souris ApoE^{-/-} soumise à un régime riche en cholestérol et traitée par le composé CGP 02-01. Lorsque des souris ApoE^{-/-} sont traitées par CGP 02-01 (1 mg/kg) pendant 3 mois, le taux plasmatique de cholestérol total diminue de façon plus significative que chez les animaux non traités. Lorsque des souris sont soumises à un régime riche en cholestérol, le taux de cholestérol total passe d'une valeur de 7,27 ± 0,55 g/L à une valeur de 6,86 ± 0,65 g/L, soit une variation de 5,6%. Cet effet observé est dépendant de la dose de CGP 02-01.

Tableau 2

	Taux plasmatique du HDL (g/L)	Taux plasmatique du cholestérol total (g/L)
Non traitées	0,11 ± 0,05	7,27 ± 0,55
0,1 mg/Kg	0,15 ± 0,06	8,08 ± 0,62
1 mg/Kg	0,15 ± 0,05	6,86 ± 0,65

Dans le modèle de rat soumis à un régime riche en fructose, traité par voie orale (50 mg/kg), le composé CGP 02-01 produit une réduction très significative ($p < 0,01$) du taux de cholestérol total qui passe d'une valeur de 0,79 ± 0,05 g/L à une valeur de 0,36 ± 0,03 g/L soit une réduction de 54,5 % ($p < 0,01$) après 3 semaines de traitement. La metformine administrée par voie orale dans les mêmes conditions (50 mg/kg), produit une réduction du cholestérol total de 16% avec une valeur moyenne de 0,66 ± 0,02 g/L (Figure 12).

Exemple 6: Mesure des triglycérides circulant.

Le dosage des triglycérides sériques peut être réalisé par voie enzymatique à l'aide de kit existant dans le commerce. On peut utiliser par exemple des kits de chez Biomerieux (ref. 61.238). En résumé, les triglycérides sont
5 traités par une lipase pour générer du glycérol et des acides gras. En présence d'ATP, le glycérol est transformé en glycérol 3 phosphate par de la glycerokinase. Le glycérol 3 phosphate est ensuite transformé en dihydroxyacetone en générant de l'eau oxygénée (H₂O₂) qui peut être détectée par
10 la formation de quinonéimine en présence de parachlorophénol, d'amino-4-antipyrine et de peroxydase. L'intensité de la coloration quinonéimine est alors mesurée à 505 nm. Cette coloration est proportionnelle à la quantité de triglycérides présents dans l'échantillon.

15 Lorsque des souris ApoE ^{-/-} sont soumises à un régime riche en cholestérol et en graisse et sont traitées pendant 3 mois par le composé CGP 02-01 (1mg/kg) leur taux de triglycérides plasmatiques varie et cette variation est 2 fois plus importante pour les souris traitées que pour les
20 souris non traitées. Cette variation passe de $-0,67 \pm 0,54$ g/L pour les souris non traitées à $-1,49 \pm 0,57$ g/L ($p < 0,01$) pour les souris traitées (figure 9).

Lorsque le composé CGP 02-01 est administré par voie orale à des rats sous régime riche en fructose, leur taux de
25 triglycérides plasmatiques passe de $1,39 \pm 0,13$ g/L à $0,47 \pm 0,07$ g/L soit une variation de 66,2% ($p < 0,01$). Dans les mêmes conditions, la metformine n'a pas d'effet, avec une valeur moyenne de $1,21 \pm 0,08$ g/L (figure 10).

30 Exemple 7: Mesure de l'insuline dans le plasma

Le dosage de l'insuline dans le plasma peut être réalisé par dosage radio immunologique à l'aide de kits commerciaux comportant des anti corps spécifiques anti

insuline de souris ou de rat. On peut utiliser par exemple les kits ELISA rat/souris , Linco research (ref EZRMI-13K).

Lorsque des souris ApoE ^{-/-} soumises à un régime riche en cholestérol sont traitées par le composé CGP 02-01 à des doses de 0,1 ou 1 mg/kg on observe une réduction significative ($p < 0,01$) du taux plasmatique d'insuline qui passe d'une valeur de $1,17 \pm 0,2$ ng/mL à une valeur de $0,95 \pm 0,16$, soit une variation de 18,8% (figure 11).

De manière identique, le composé CGP02-01 fait passer le taux d'insuline de rats soumis à un régime riche en fructose de la valeur $1,85 \pm 0,04$ à une valeur de $1,64 \pm 0,03$, soit une variation de 11,3%. Dans les mêmes conditions, la metformine produit une réduction du taux d'insuline de 16,2%, (figure 12).

Exemple 8: Mesure du taux de HDL dans le plasma

Le taux de HDL plasmatique est mesuré par des méthodes commerciales éprouvées qui utilisent des réactifs de séparation des lipoprotéines de haute densité et par une mesure du taux de cholestérol associé à ces lipoprotéines de haut poids moléculaire (kit de Biomérieux ref 61533 par exemple)

Lorsque des souris soumises à un régime riche en cholestérol et en acide gras sont traitées par le composé CGP 02-01 leur taux de HDL plasmatique passe de $0,11 \pm 0,005$ g/L à $0,15 \pm 0,005$ g/L soit une variation de 38,2%.

Exemple 9: Mesure de la masse graisseuse abdominale

Des souris ApoE soumises à un régime riche en cholestérol et en graisse ont été sacrifiées après 3 mois de traitement par le composé CGP 02-01 aux doses de 0,1mg/kg et de 1 mg/kg. La masse graisseuse abdominale a été récupérée par dissection, séchée et exprimée en poids sec.

Le composé CGP 02-01 produit une réduction significative ($p < 0,01$) de la masse de gras abdominal à gain de poids constant. Cette masse abdominale passe d'une valeur de 760 ± 231 mg à une valeur de 393 ± 78 mg lorsque les
5 souris sont traitées à 1 mg/kg, soit une réduction de 48,3% (figure 13). Cet effet dépend de la dose de CGP 02-01.

Exemple 10: Dépôt de triglycérides dans les aortes

Les triglycérides qui s'accumulent au niveau de la
10 paroi aortique ont été mesurés de la manière suivante : les aortes des animaux sont rincées avec un sérum physiologique après dissection. La masse lipidique de l'adventice est éliminée par dissection, et l'intima media est déshydratée. Le taux de triglycérides est mesuré et exprimé en poids de
15 triglycérides par poids sec de tissu.

Lorsque des souris ApoE $-/-$ sont traitées par le composé CGP 02-01 pendant trois mois à une dose de 1mg/kg le dépôt de triglycérides sur la paroi aortique passe d'une
20 valeur moyenne ($n=8$) de 185 ± 33 $\mu\text{g}/\text{mg}$ (poids sec) à une valeur de 131 ± 42 $\mu\text{g}/\text{mg}$ (poids sec). Cet effet dépend de la dose injectée. Une injection de 0,1 mg/kg produit une variation intermédiaire de 156 ± 31 $\mu\text{g}/\text{mg}$. La figure 14 illustre ce résultat.

25

Exemple 11: Analyse des lésions aortiques

Les aortes des souris ont été fixées à la paraformaldehyde et disséquées en sections de 10 μm pour l'analyse histologique des lésions (figure 6).

30

Exemple 12: Analyse des ischémies coronariennes

Après euthanasie des souris ApoE $-/-$ soumises à un régime normal ou un régime riche en cholestérol, les cœurs de ces animaux sont observés macroscopiquement. Le taux de

lésions ischémiques est observé (figure 15) et quantifié par la présence ou l'absence de lésions (figure 16).

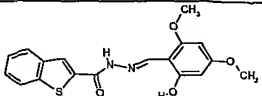
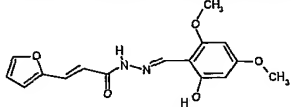
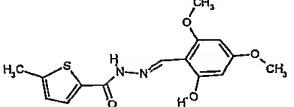
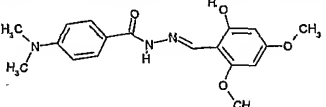
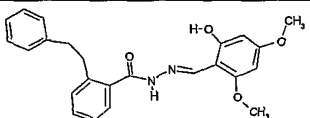
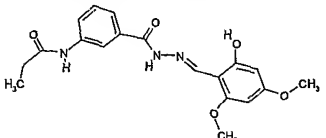
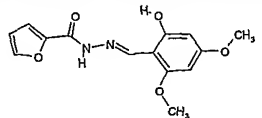
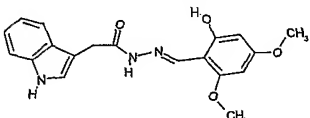
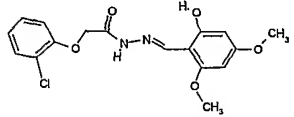
Exemple 13: Mesure du taux plasmatique de glucose dans un modèle de rat diabétique

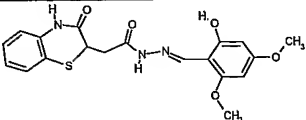
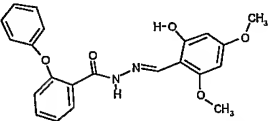
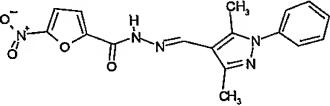
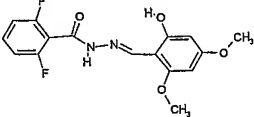
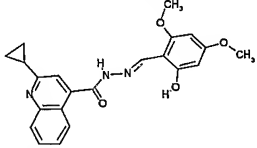
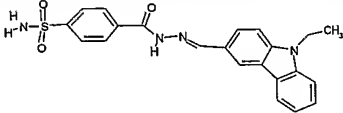
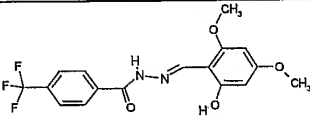
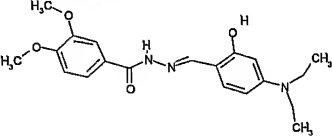
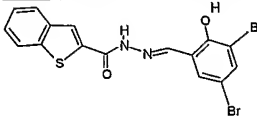
La glycémie est mesurée par la méthode à l'hexokinase à l'aide de kits commerciaux. On peut utiliser par exemple le kit Biomérieux (ref :61 269/61 270)

Lorsque des rats sont soumis à un régime riche en fructose, leur glycémie augmente en fonction du temps et passe d'une valeur moyenne (n=12) de $6,4 \pm 0,15$ mmole / L à une valeur moyenne $10,65 \pm 0,24$ mmole /L (figure 14). Le composé CGP 02-01 stabilise cette augmentation de la glycémie après 21 jours de traitement par voie orale (figure 17).

Exemple 14: Mesure de l'effet protecteur lors d'une épreuve d'hyperglycémie

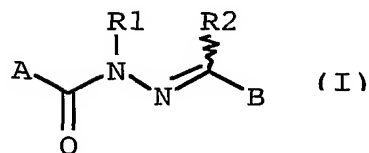
Des rats (n=12) ont été soumis à un régime riche en fructose (10%) pendant 21 jours. Au bout du 14ème jour, un choc hyperglycémique est provoqué par une administration de 2 g/kg de glucose en présence ou en absence du composé CGP 02-01 administré par voie orale. Le taux plasmatique de glucose est ensuite mesuré. La figure 18 illustre l'effet protecteur du produit sur l'hyperglycémie provoquée.

Structure	Composés	Inhibition à 2.5 μ M sur les cellules THP-1 (24 heures)
 Benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide	CGP02-01	76%
 (2Z)-3-(2-furyl)-N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl) methylene] acrylohydrazide	CGP02-02	64%
 N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl) methylene]-5-methylthiophene-2-carbohydrazide	CGP02-03	82%
 4-(dimethylamino)-N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl) methylene] benzohydrazide	CGP02-04	61%
 2-phenethyl-benzoic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide	CGP02-05	77%
 N-[3-(2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene-hydrazinocarbonyl)-phenyl]-propionamide	CGP02-06	71%
 Furan-2-carboxylic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide	CGP02-07	63%
 (1H-Indol-3-yl)-acetic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide	CGP02-08	58%
 (2-Chloro-phenoxy)-acetic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide	CGP02-09	53%

 <p>(3-Oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-2-yl)-acetic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide</p>	CGP02-10	52%
 <p>2-Phenoxy-benzoic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide</p>	CGP02-11	44%
 <p>5-Nitro-furan-2-carboxylic acid (3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethylene)-hydrazide</p>	CGP02-12	43%
 <p>2,6-Difluoro-benzoic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide</p>	CGP02-13	68%
 <p>2-Cyclopropyl-quinoline-4-carboxylic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide</p>	CGP02-14	81%
 <p>4-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-ylmethylene-hydrazinocarbonyl)-benzenesulfonamide</p>	CGP02-15	40%
 <p>4-Trifluoromethyl-benzoic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide</p>	CGP02-16	77%
 <p>3,4-Dimethoxy-benzoic acid (4-diethylamino-2-hydroxy-benzylidene)-hydrazide</p>	CGP02-17	88%
 <p>Benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid (3,5-dibromo-2-hydroxy-benzylidene)-hydrazide</p>	CGP02-18	78%

REVENDICATIONS

1) Un composé de formule générale (I) suivante :



5

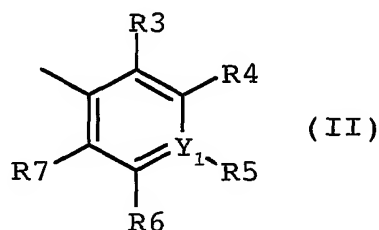
dans laquelle :

- R1 et R2, identiques ou différents, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, un radical fluoroalkyle de 1 à 6 atomes de carbones et de 3 à 7 atomes de fluor,

- A représente un groupement aromatique de un ou plusieurs cycles comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes,

- B représente un groupement phényle éventuellement substitué ou un groupement pyridine éventuellement substitué.

2) Un composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que B représente un groupement de formule (II) suivante :



dans laquelle :

- Y₁ est un atome de carbone pour former un noyau phényle ou un atome d'azote pour former un noyau pyridine,

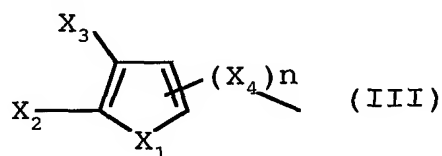
- R3, R4, R5, R6 et R7, identiques ou différents, sont choisis parmi : un atome d'hydrogène, un atome d'halogène et

plus particulièrement de fluor, chlore et brome, un groupe de formule $-OH$, $-OR_8$ ou $-OCOR_9$, où R_8 et R_9 représentent un radical alkyl inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 6 carbones, un groupe amino $-NH_2$ ou un groupe $-N(r, r')$ dans lequel r et r' identiques ou différents représentent un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié, un radical aryle, ou un hétérocycle dans lequel r et r' pris ensemble forment un hétérocycle de taille variable, de préférence en position *para*.

3) Un composé de formule (I) selon la revendication 2, caractérisé en ce que R_3 est un groupe de formule $-OR_8$ et en ce que au moins deux des substituants R_4 , R_5 , R_6 et R_7 représentent un atome d'hydrogène.

4) Un composé de formule (I) selon l'une des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que Y_1 est un atome de carbone.

5) Un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que A représente un groupement de formule (III) suivante :



dans laquelle :

- X_1 est choisi parmi :
 - . un atome d'oxygène et dans ce cas le groupement de formule (III) est un noyau 2-furanyl ou 3-furanyl en fonction de la position de la chaîne $-(X_4)_n$ -acyl-hydrazide sur les carbones α ou β de cet hétérocycle,
 - . un atome de soufre et dans ce cas le groupement de formule (III) est un noyau 2-thiophène ou 3-thiophène en

fonction de la position de la chaîne $-(X_4)_n$ -acyl-hydrazide sur les carbones α ou β , cet atome de soufre pouvant porter un atome d'oxygène pour former un sulfoxyde ou deux atomes d'oxygène pour former une sulfone,

5 . un atome d'azote et dans ce cas le groupement de formule (III) est un noyau 2-pyrrol ou 3-pyrrol en fonction de la position de la chaîne acyl-hydrazide sur les carbones α ou β de cet hétérocycle, cet atome d'azote pouvant porter un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 6
10 atomes de carbones, un radical fluoroalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 3 à 7 atomes de fluor, un radical acyle $-COR_{10}$ dans lequel R_{10} représente une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée de 1 à 6 carbones, ou un radical aryle ou aralkyle,

15 - X_2 et X_3 , identiques ou différents, sont choisis parmi :

 . un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifiée inférieure de 1 à 6 atomes de carbone, un radical fluoroalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 3 à 7
20 atomes de fluor,

 . un atome d'halogène, préférentiellement un atome de fluor, de chlore ou de brome,

 . un groupe nitro $-NO_2$, un groupe amino $-NH_2$ ou un groupe $-N(r, r')$, dans lequel r et r' identiques ou
25 différents représentent un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié, un radical aryle, ou un hétérocycle dans lequel r et r' pris ensemble forment un hétérocycle de taille variable,

 ou encore X_2 et X_3 sont inclus dans un cycle aromatique
30 de type benzénique ou aza-benzénique si ce cycle comporte un atome d'azote, pour former un hétérocycle aromatique de type benzofurane lorsque X_1 est un atome d'oxygène, un noyau benzopyrrole lorsque X_1 est un atome d'azote libre ou substitué comme ci-dessus, un noyau benzothiophène lorsque

X_1 est un atome de soufre libre ou substitué comme ci-dessus ou encore un noyau de type pyridino si un atome d'azote intracyclique est présent,

- n est 0 ou 1,

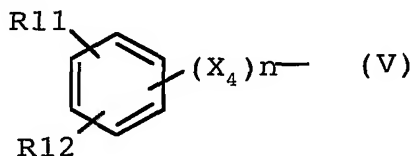
5 - X_4 , s'il est présent, représente un groupe $-CH_2-$, $-OCH_2-$, ou $-CH=CH-$.

6) Un composé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe comprenant :

- 10 • $N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)méthylène]-1-benzothiophène-2-carbohydrazide$,
- $(2Z)-3-(2-furyl)-N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)méthylène] acrylohydrazide$,
- 15 • $N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)méthylène]-5-méthylthiophène-2-carbohydrazide$,
- 2-furancarboxylique acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzylidène)-hydrazide,
- 20 • (1H-indol-3-yl) acétique acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzylidène)-hydrazide,
- benzo[b]thiophène-2-carboxylique acide (3,5-dibromo-2-hydroxy-benzylidène)-hydrazide.

25 7) Le $N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)méthylène]-1-benzothiophène-2-carbohydrazide$.

8) Un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que A représente
30 un groupement de formule (V) suivante :



dans laquelle :

- n est 0 ou 1

- X_4 s'il est présent représente un groupe $-CH_2-$ ou $-OCH_2-$, $-CH=CH-$,

5 - R11 et R12, identiques ou différents, en positions *ortho*, *méta* ou *para* par rapport à la liaison avec $-X_4-$ ou par rapport à la liaison avec $-CO-$ lorsque n est 0, sont choisis parmi : un groupement alkyle inférieur à chaîne linéaire ou ramifiée de 1 à 6 atomes de carbone ou aralkyle
10 ou un radical fluoroalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 3 à 7 atomes de fluor, un radical $-OH$, $-OR_{13}$ où R13 représente un groupement alkyle inférieur à chaîne linéaire ou ramifiée de 1 à 6 atomes de carbone, un halogène et plus particulièrement du fluor et tout spécialement dans ce cas,
15 lorsque R11 et R12 sont des atomes de fluor, ils sont en *ortho* de part et d'autre de la liaison avec $-X_4-$ ou le reste $-CO-$,

ou R12 représente un atome d'hydrogène et R11 représente un groupement sulfonamide de type $-SO_2NH_2$ en *para*
20 par rapport à la liaison avec $-X_4-$ ou le reste $-CO-$,

ou encore R11 représente un atome d'hydrogène et R12 représente un groupe $-O$ phényl en *ortho* par rapport à la liaison avec $-X_4-$ ou le reste $-CO-$.

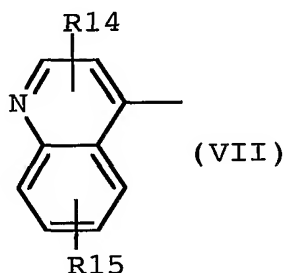
25 9) Un composé de formule (I) selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe comprenant :

- (4-diméthylamino)-N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl) méthylène]benzohydrazide,
- 30 • 2-phenéthylbenzoïque acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzylidène)-hydrazide,
- N-[3-2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzylidène-hydrazinocarbonyl) -phényl]-propionamide,

- (3-chloro-phénoxy)-acétique acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzylidène)-hydrazide,
- 2-phénoxy-benzoïque acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzylidène)-hydrazide,
- 5 • 2,6-difluorobenzoïque acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzylidène)-hydrazide,
- 4-trifluorométhylbenzoïque acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzylidène)-hydrazide,
- 10 • 3,4-diméthoxybenzoïque acide (4-diéthylamino-2-hydroxy-benzylidène)-hydrazide.

10) Un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que A représente un groupement de formule (VII) suivante :

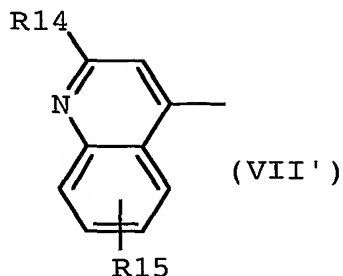
15



dans laquelle :

- R15 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène et plus particulièrement un fluor, un chlore ou un brome, un groupe -OH, -OR16 dans lequel R16 représente un radical alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée de 1 à 6 carbones ou un radical fluoroalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 3 à 7 atomes de fluor et plus particulièrement un radical trifluorométhyle CF₃, R15 étant positionné sur l'un des quatre sites libres restants de la partie aromatique bicyclique 3-oxo-3,4-dihydro-benzothiazin-yl,
- R14 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 carbones et plus particulièrement un radical cyclopropyle.

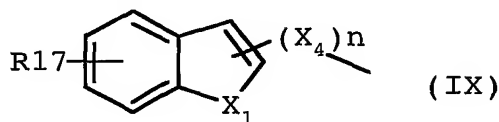
11) Un composé de formule (I) selon la revendication 10, caractérisé en ce que R14 est en position 2 du groupement quinoline et en ce que A représente un groupement
 5 de formule (VII') suivante :



dans laquelle R14 et R15 ont la même signification que dans la revendication 10.

10 12) Un composé de formule (I) selon la revendication 10, caractérisé en ce qu'il est le 2-cyclopropylquinoline-4-carboxylique acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzylidène)-hydrazide.

15 13) Un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que A représente un groupement de formule (IX) suivante :



dans laquelle :

- 20 - X_1 et X_4 ont la même signification que dans les revendications précédentes,
 - n est 0 ou 1,
 - R17 est choisi parmi :
- 25 . un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, un

radical fluoroalkyle de 1 à 6 atomes de carbones et de 3 à 7 atomes de fluor,

. un atome d'halogène, préférentiellement un atome de fluor, de chlore ou de brome,

5 . un groupement OR' pour lequel R' inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, un radical fluoroalkyle de 1 à 6 atomes de carbone et de 3 à 7 atomes de fluor.

10 14) Un sel d'un composé selon l'une quelconque des revendications précédentes avec un acide pharmaceutiquement acceptable.

15 15) Composition pharmaceutique comprenant à titre d'agent actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14.

20 16) Composition selon la revendication 15, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement et/ou à la prévention des maladies associées à des désordres du métabolisme des lipides.

25 17) Composition selon l'une des revendications 15 ou 16, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement et/ou à la prévention des maladies cardiovasculaires.

30 18) Composition selon l'une quelconque des revendications 15 à 17, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement et/ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe comprenant l'athérosclérose, la resténose artérielle, l'obésité, le diabète de type II, l'ischémie cérébrale, les stéatoses hépatiques, l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycémie, la

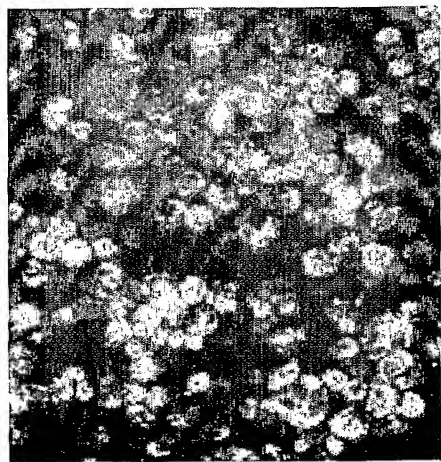
dyslipoprotéinémie, la chylomicronémie, la lipodystrophie, l'hyperglycémie, l'athérosclérose.

19) Utilisation d'un composé selon l'une quelconque
5 des revendications 1 à 14 pour la préparation d'une
composition pharmaceutique selon l'une quelconque des
revendications 16 à 18.

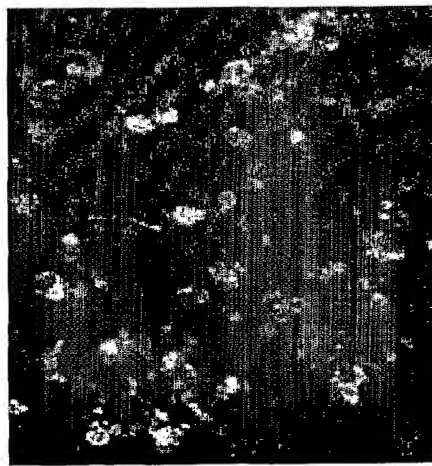
1/18

Cellules THP1 différenciées et cultivées en présence de lipoprotéines oxydées marquées par de la cyanine 3

Cellules non traitées par CGP 02-01



Cellules traitées par CGP 02-01



Effet de la dose de CGP 02-01 sur
L'accumulation de vésicules lipidiques

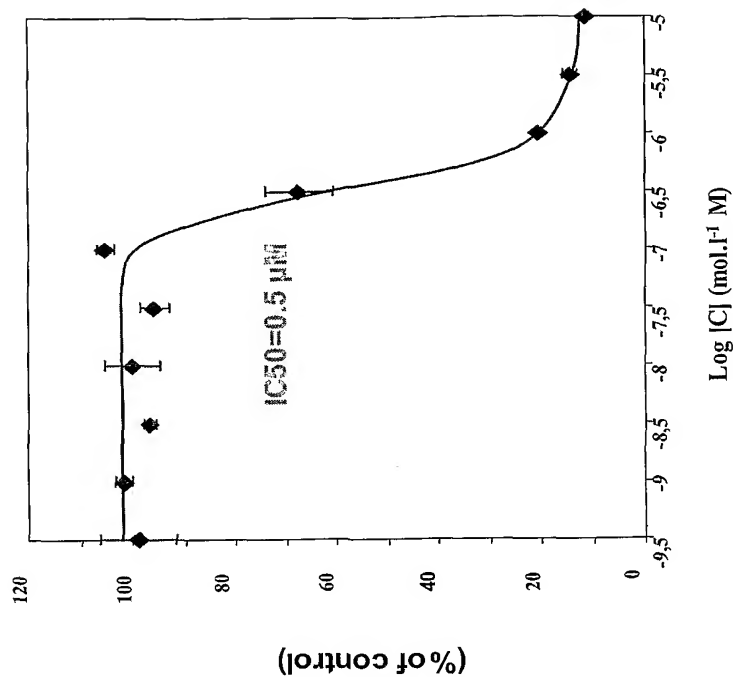


Figure 1

2/18

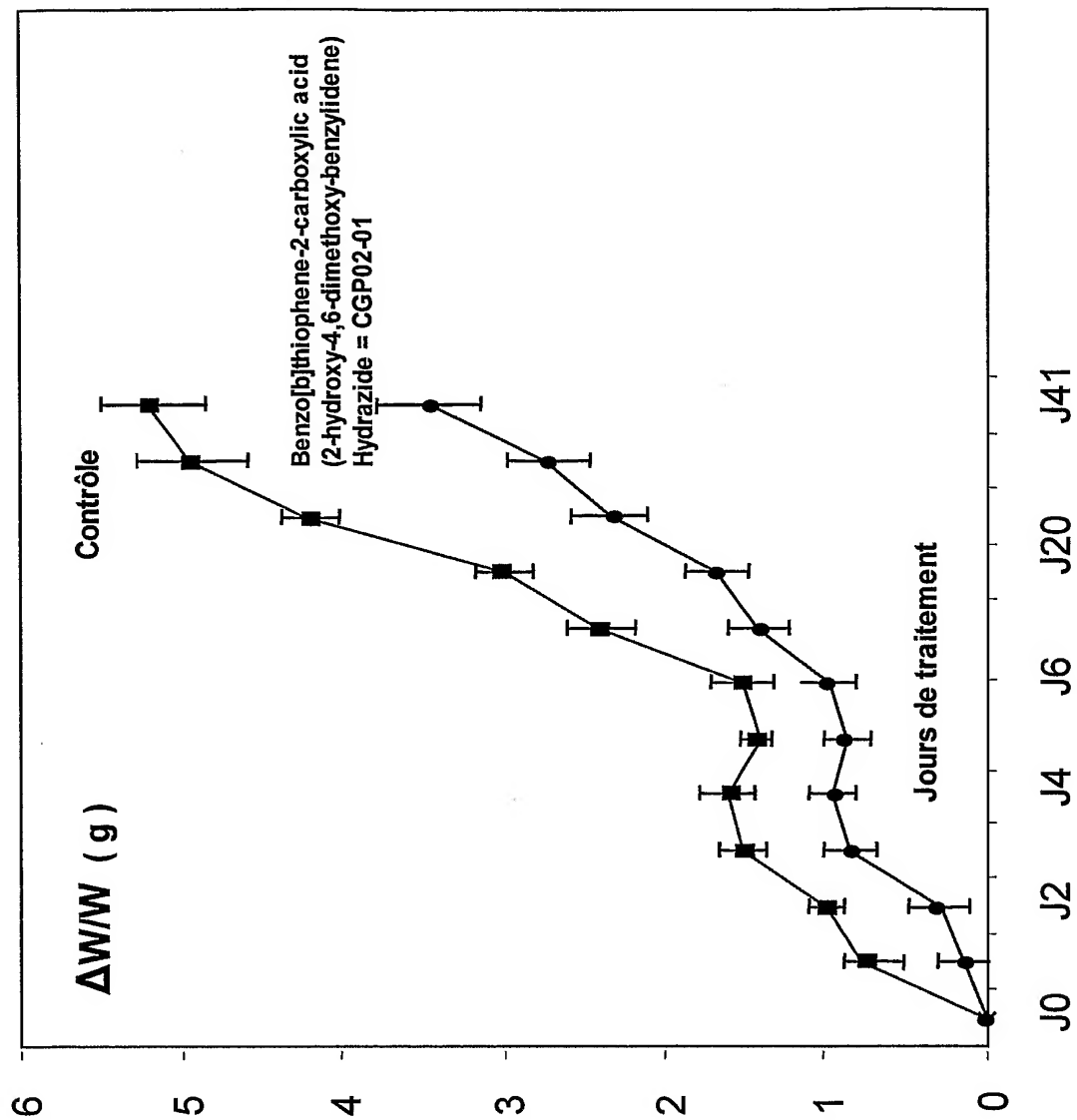


Figure 2

Réduction du Cholesterol libre

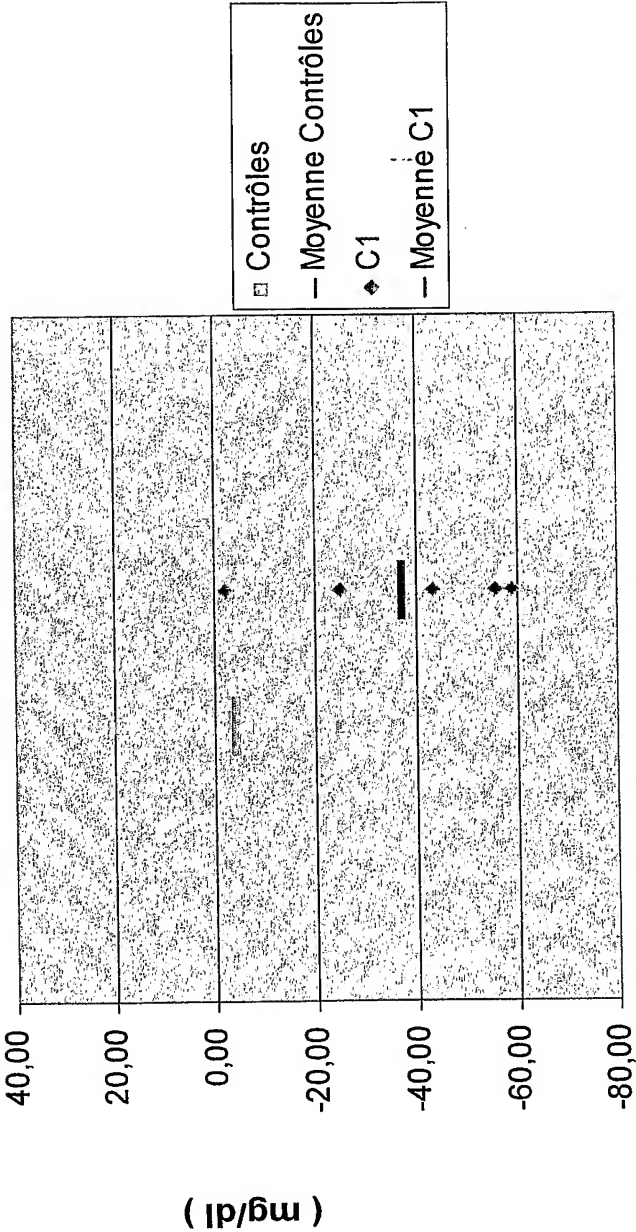


Figure 3

Réduction du Cholesterol total

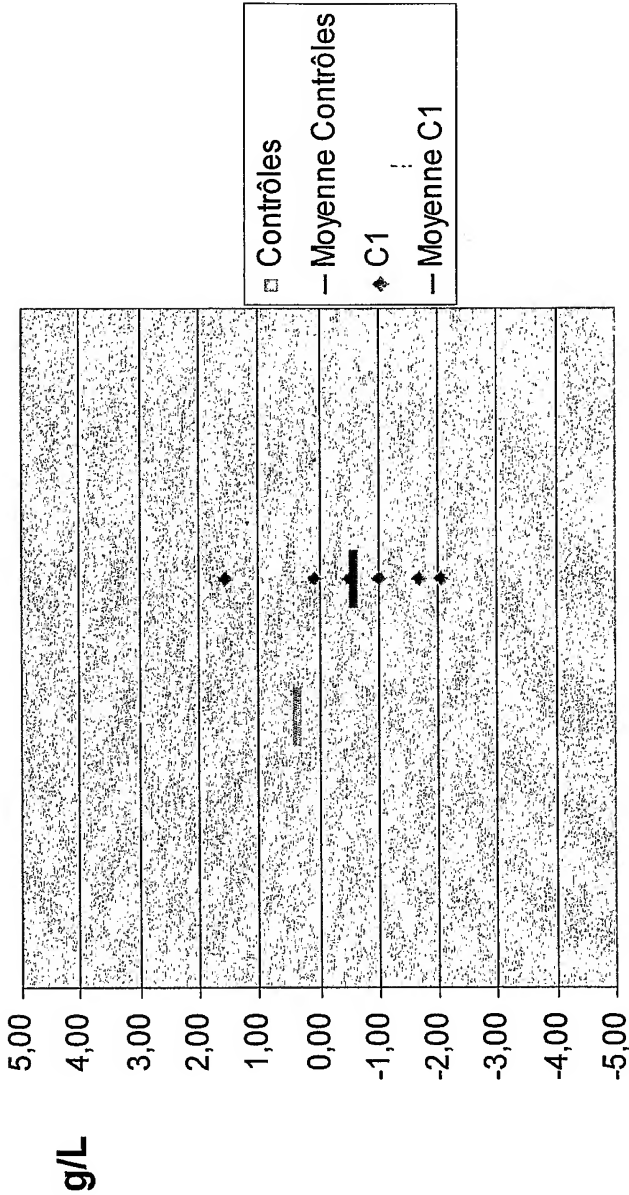


Figure 4

5/18

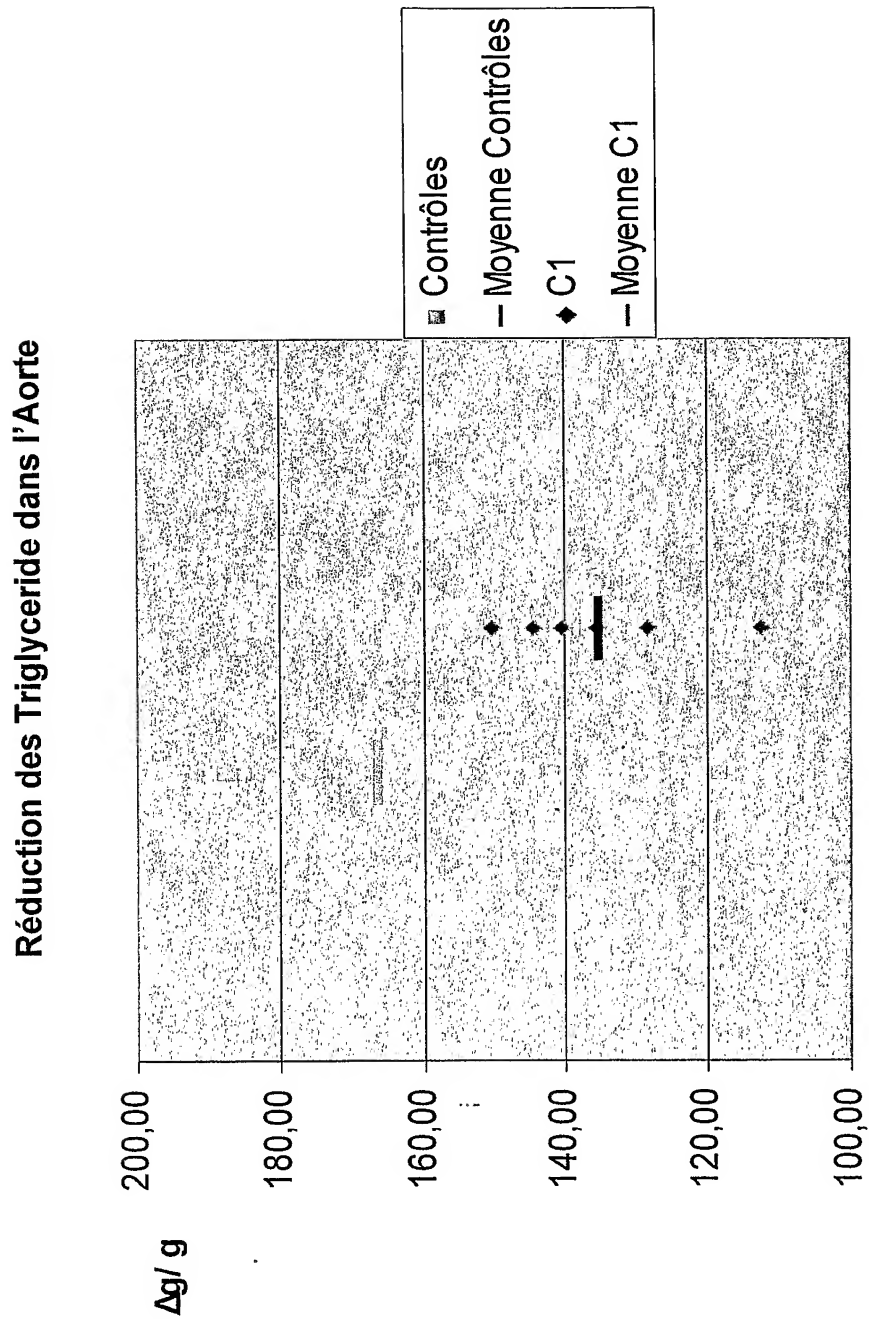
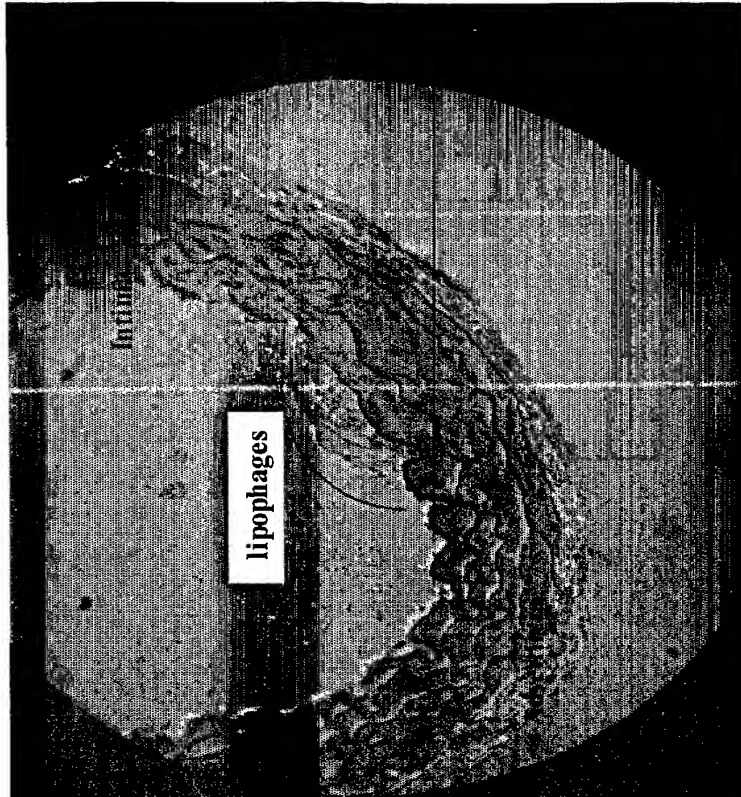


Figure 5

6/18

Aorte de souris traitées



Aorte de souris contrôle

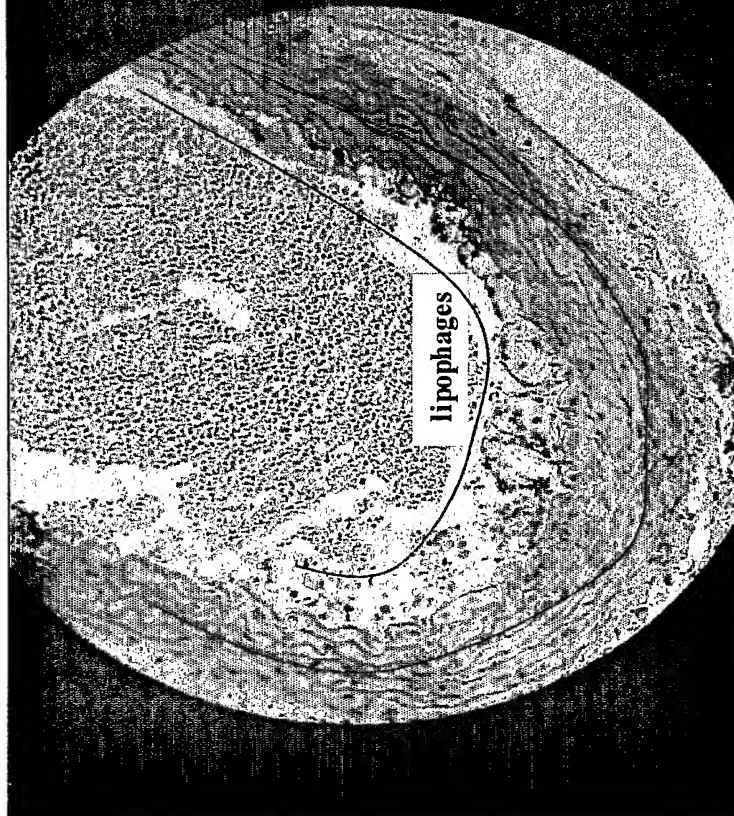


Figure 6

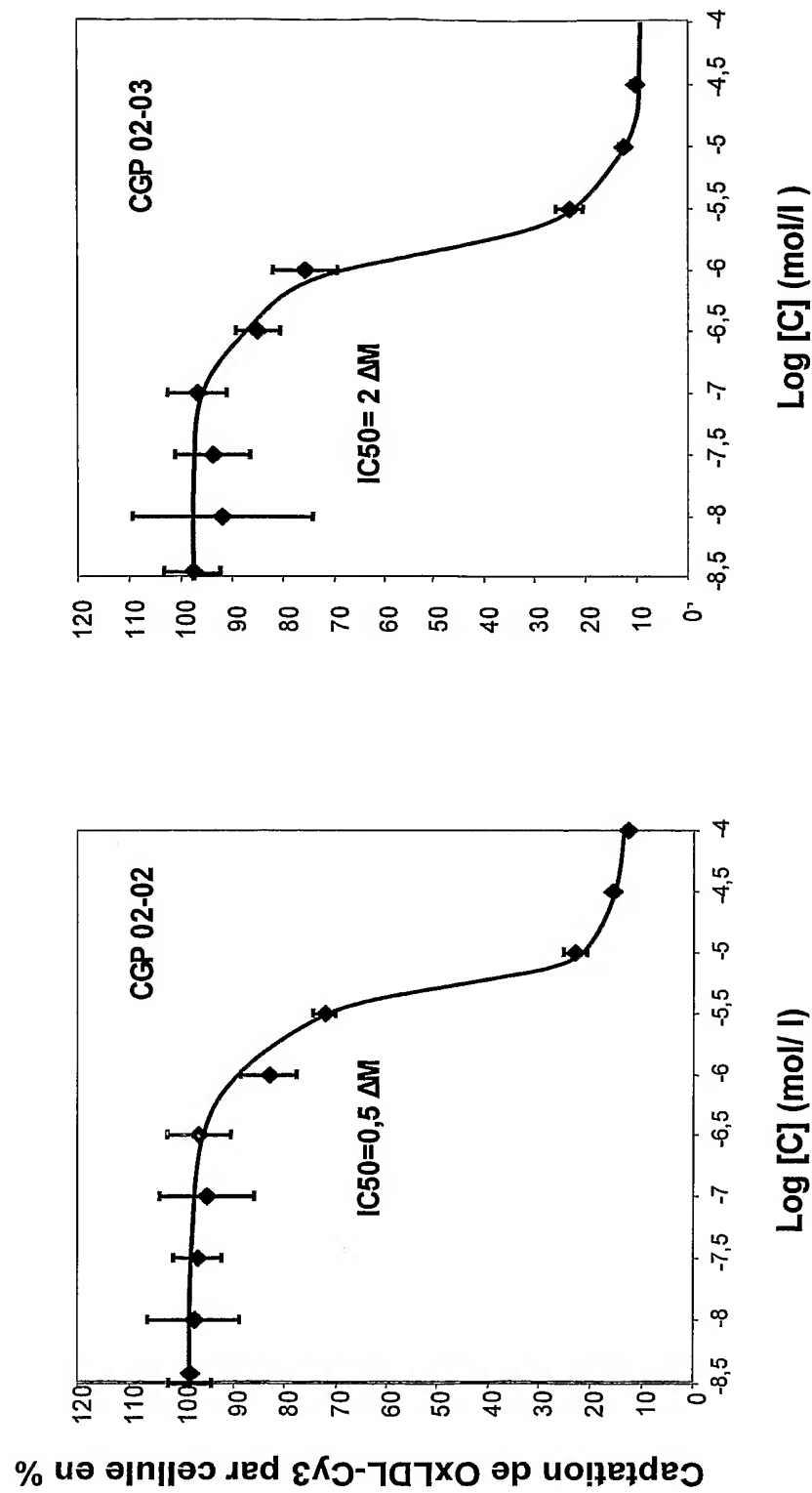


Figure 7

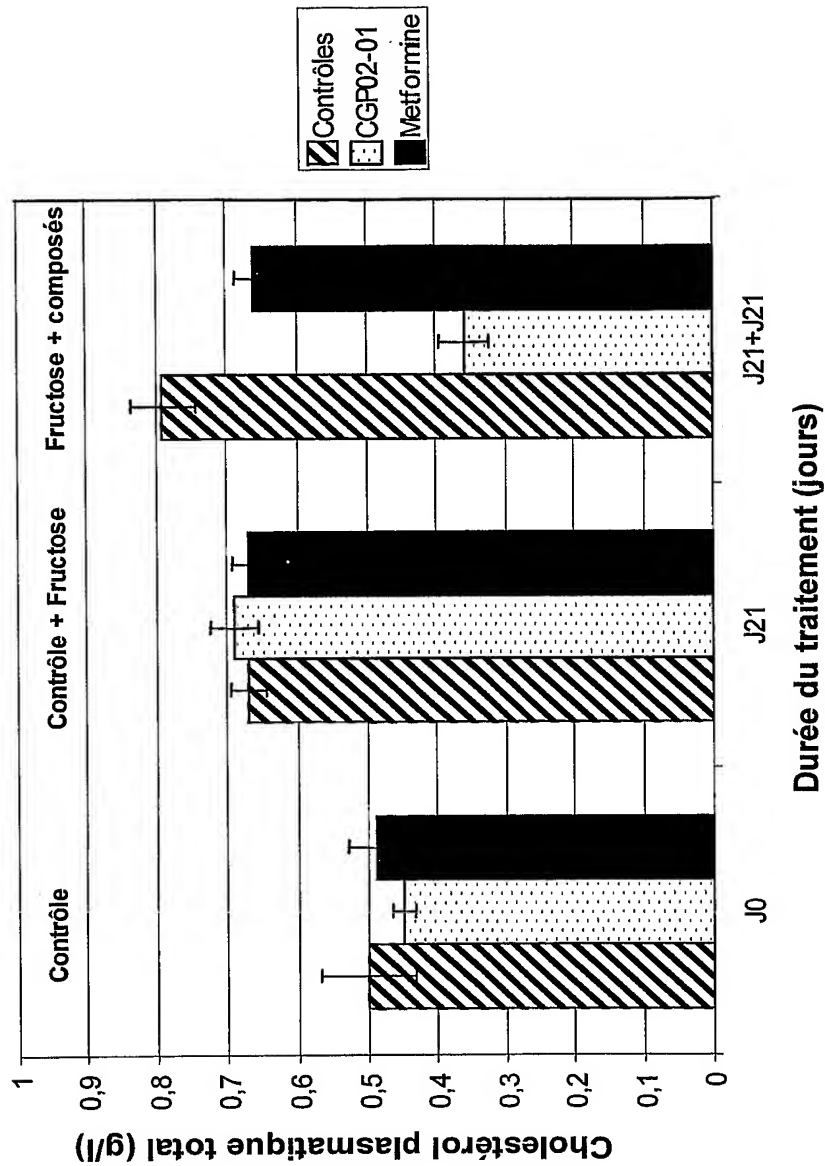


Figure 8

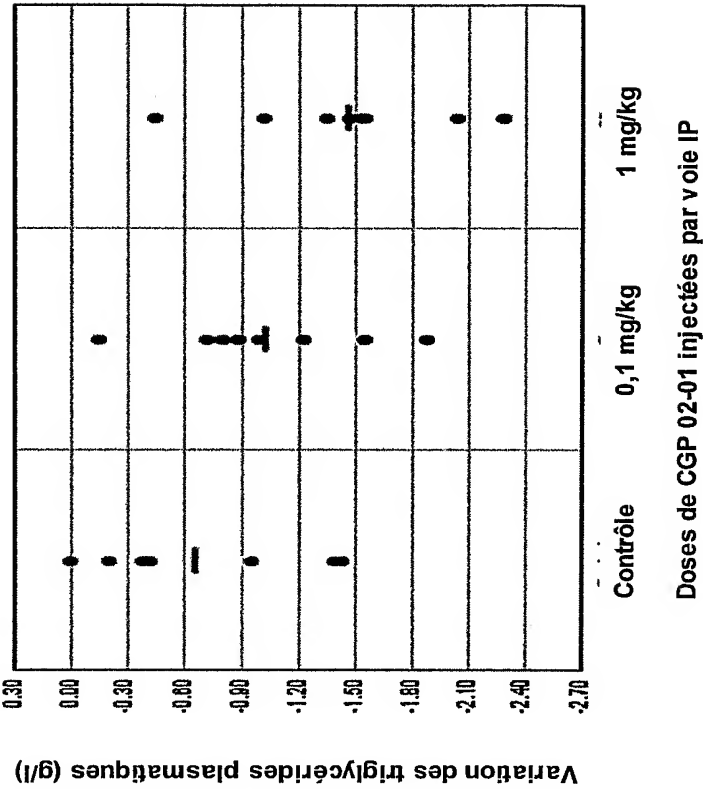


Figure 9

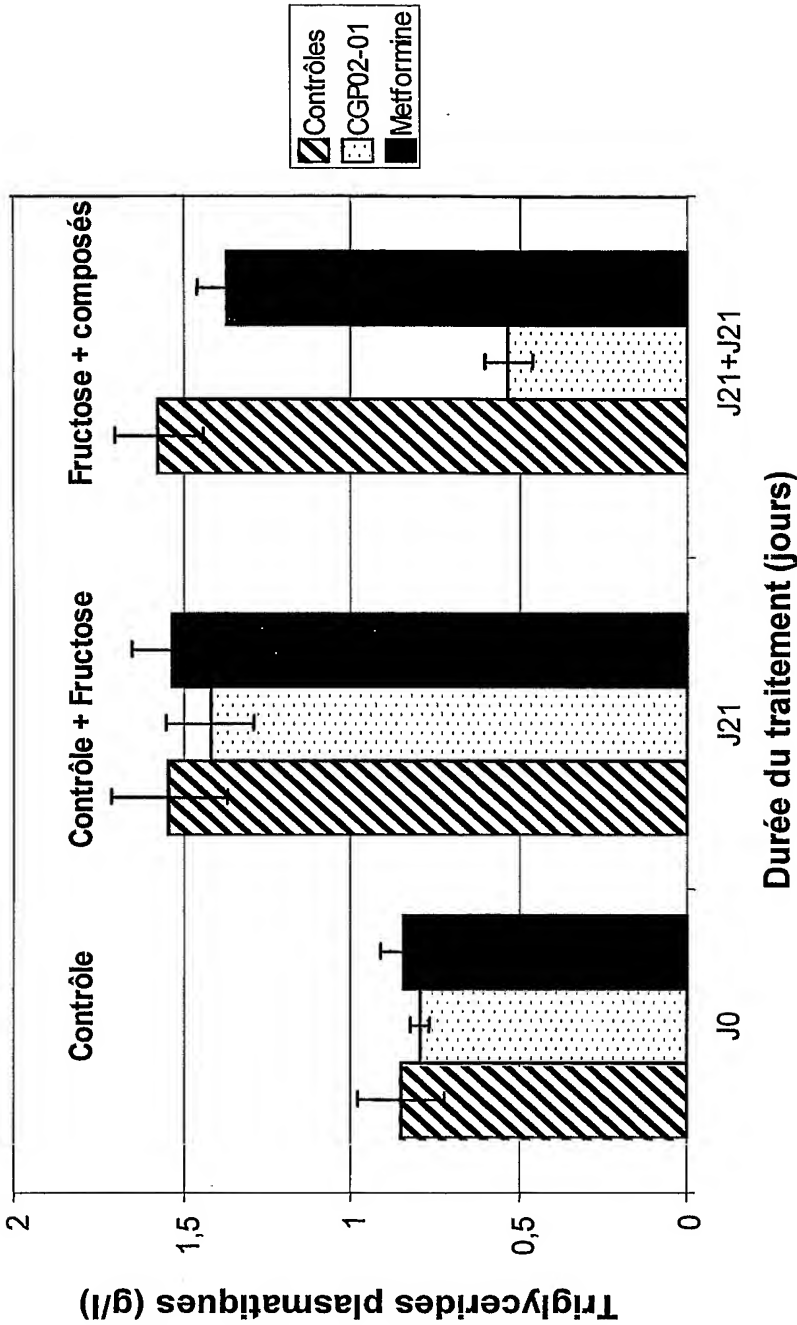


Figure 10

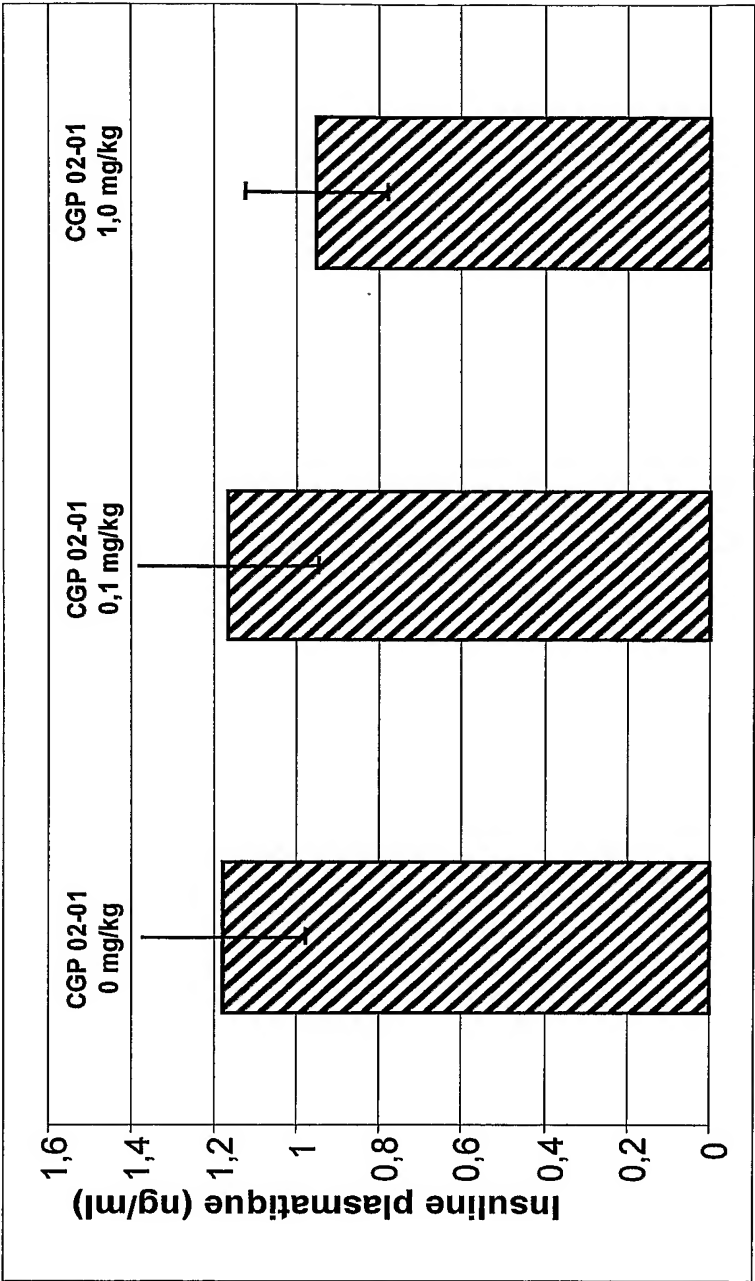


Figure 11

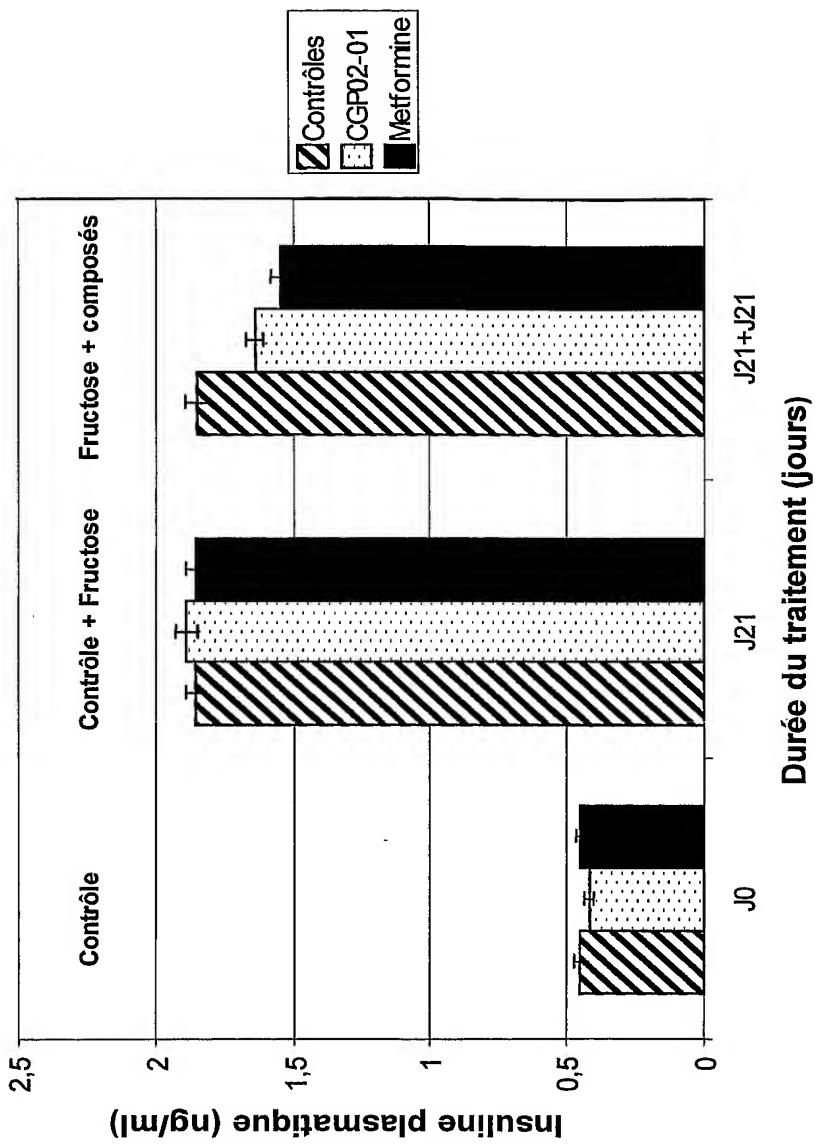


Figure 12

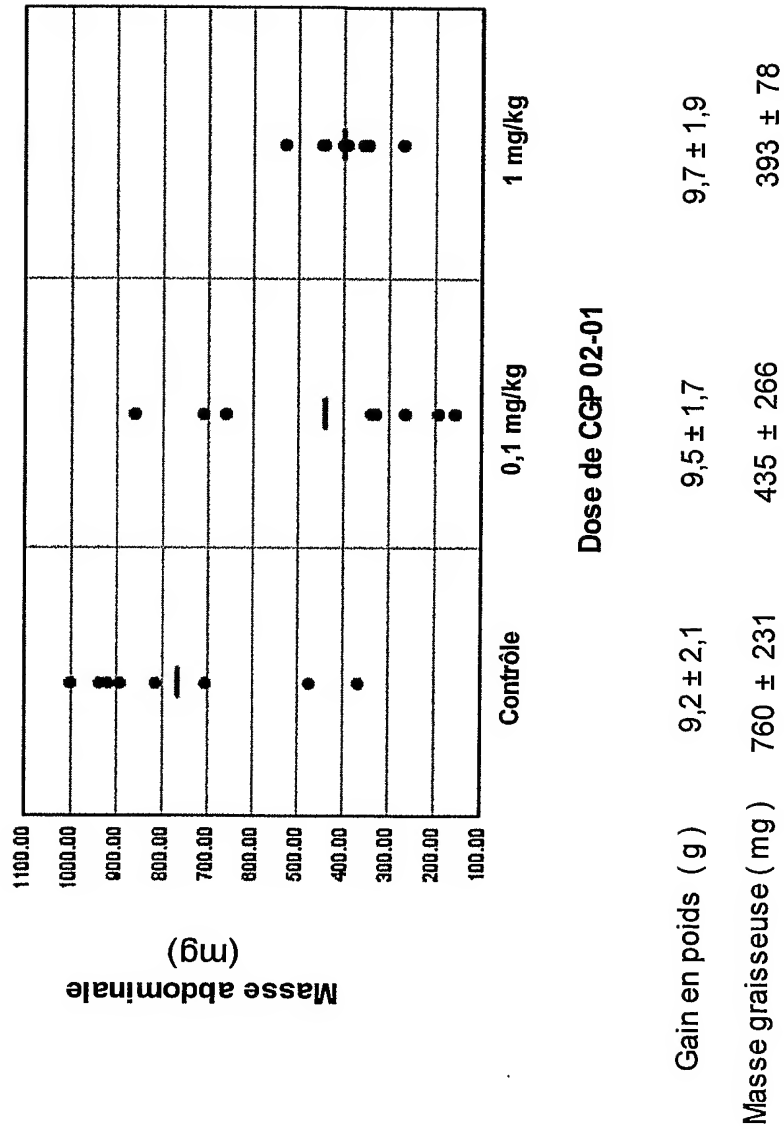
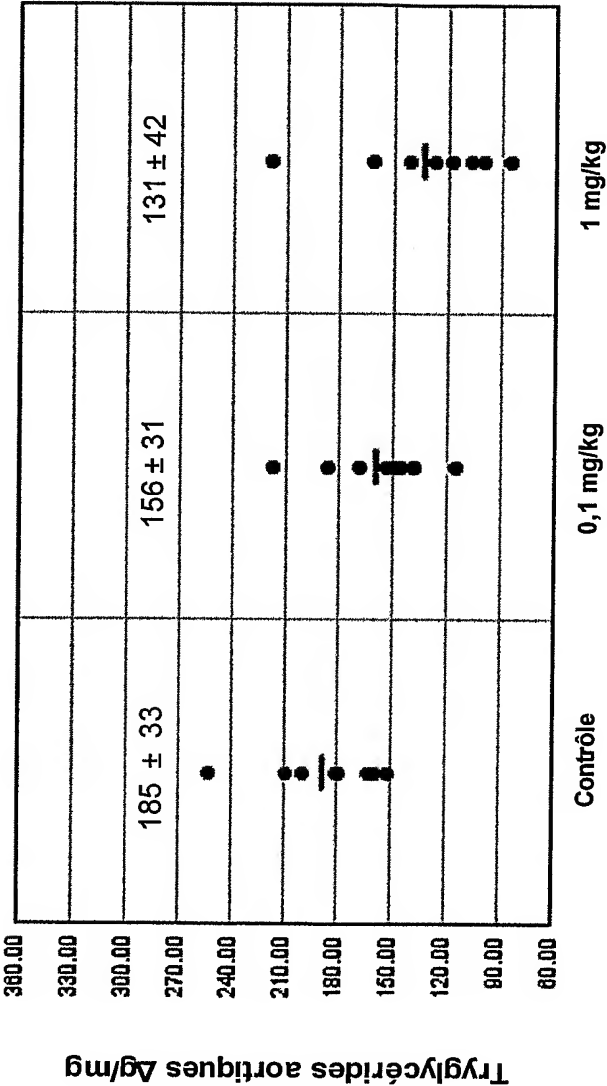


Figure 13



Dose de CGP 02-01

Figure 14

15/18

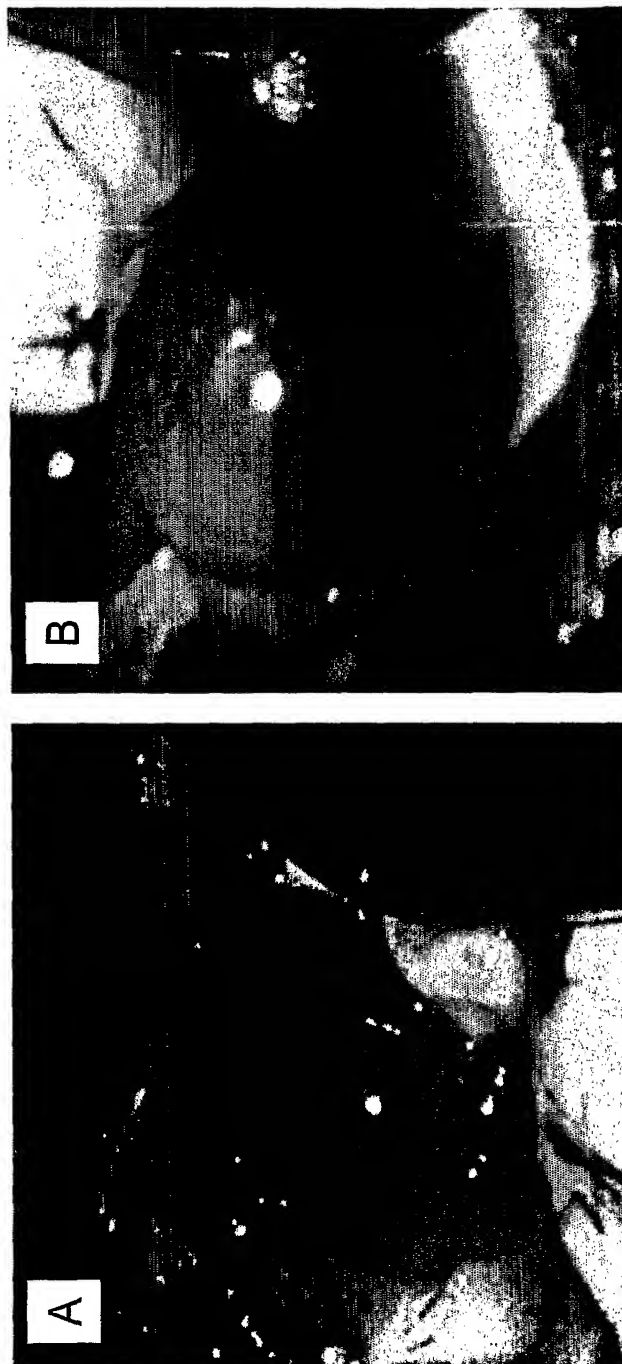


Figure 15

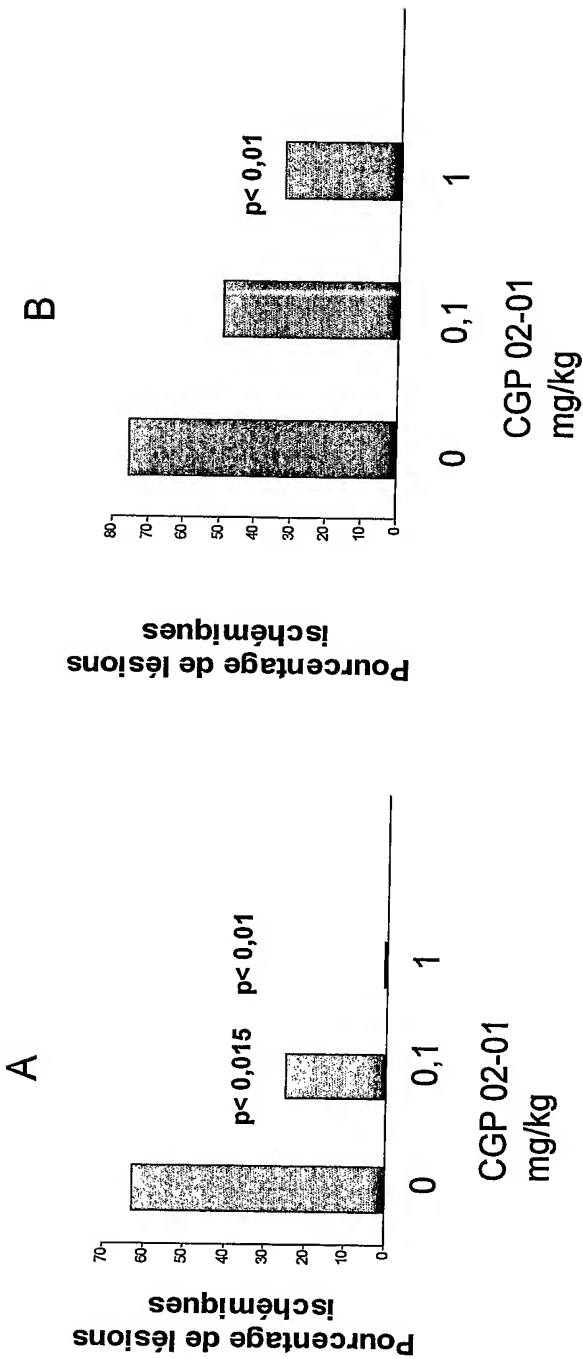


Figure 16

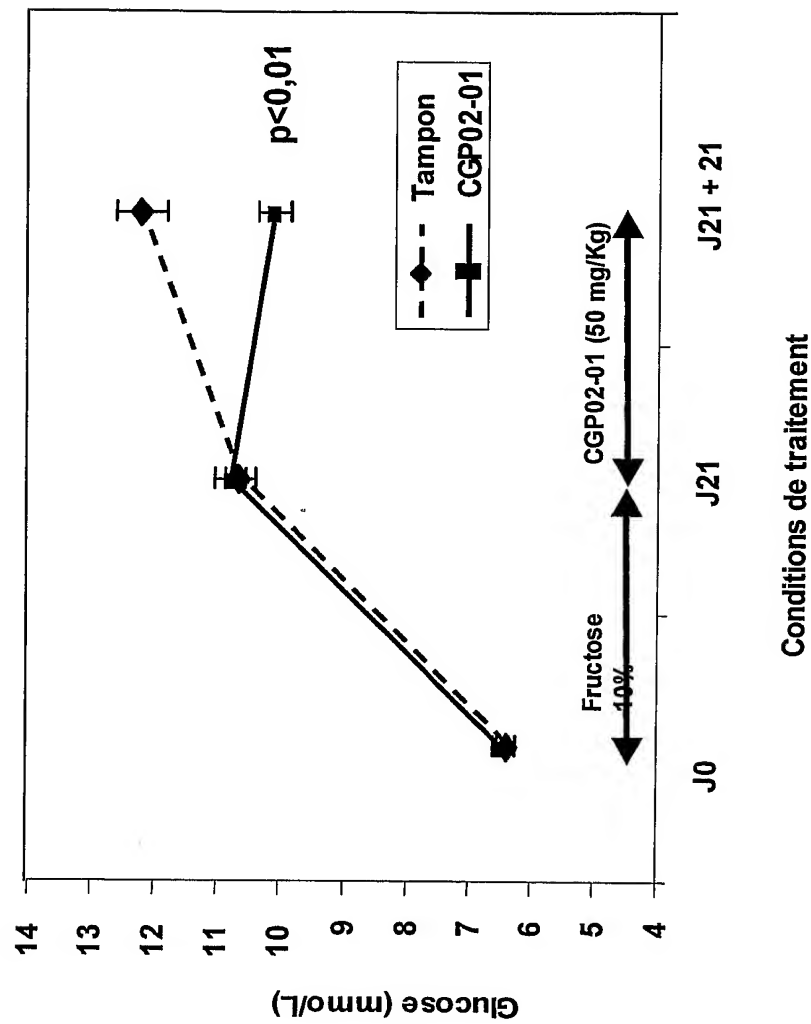
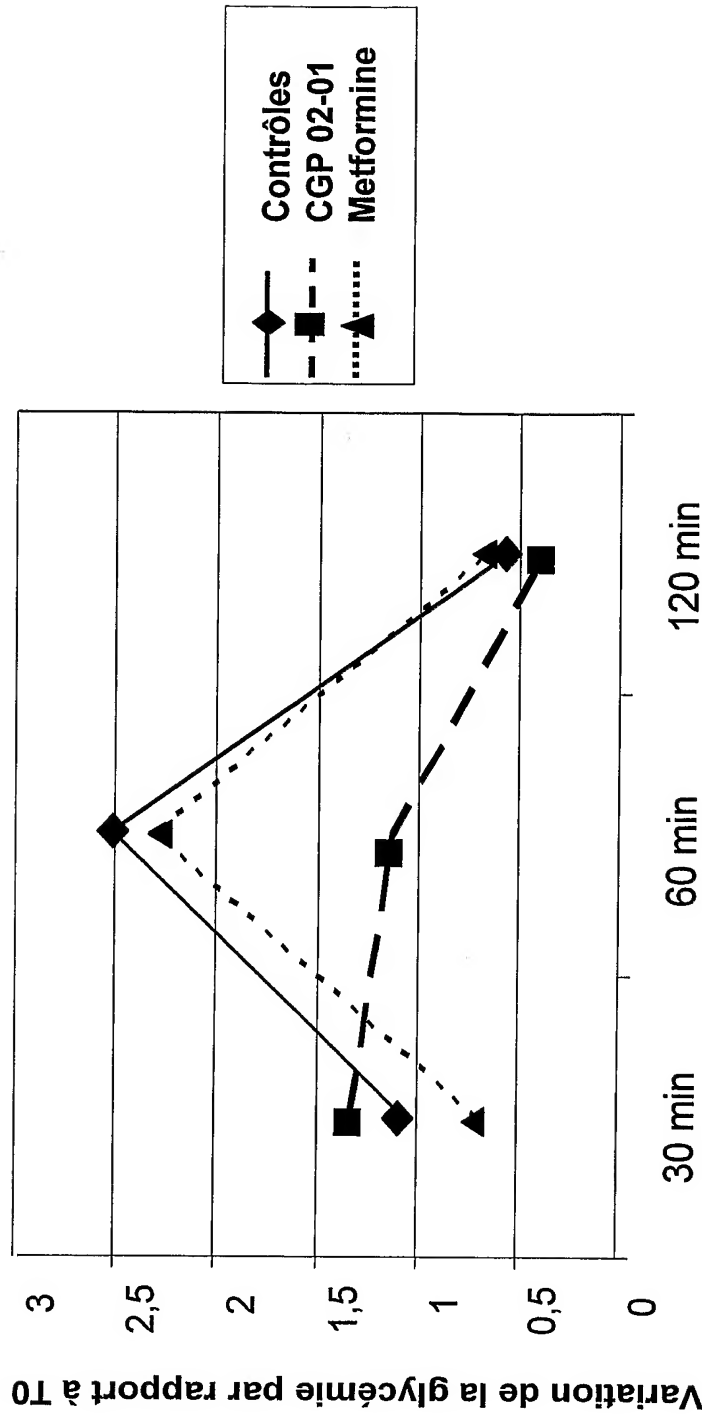


Figure 17



Durée de l'épreuve d'hyperglycémie (OGTT)

Figure 18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/000199

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D333/70 C07D307/54 C07D333/38 C07D307/68 C07D209/18
C07D279/16 C07D215/50 C07D209/80 C07D405/12 A61K31/47
A61K31/40 A61K31/54 A61K31/335 A61K31/38 C07C251/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 09, 30 July 1999 (1999-07-30) & JP 11 106371 A (NISSHIN FLOUR MILLING CO LTD), 20 April 1999 (1999-04-20) Composés du type 2, no. 34,39 Composés du type 3, no. 124, 127, 180, 188, 189 Composés du type 5, no. 164, 194, 197, 220 Composés du type 7, no. 64 abstract	1-17
X	TRIVEDI ET AL.: "Synthesis and antimicrobial activity of some heterocyclic compounds" IND. J. CHEM., vol. 32B, 1993, pages 497-500, XP001181798 Composé IIe	1,2
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 2005

Date of mailing of the international search report

30/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fritz, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/000199

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>GEORGIEVA ET AL.: "Isonicotinoylhydrazone Analogues of Isoniazid: Relationship between Superoxide Scavenging and Tuberculostatic Activities" BIOCHEMISTRY (MOSCOW), vol. 67, no. 5, 2002, pages 588-591, XP001181795 Composé SH11</p>	1,2
X	<p>PATEL ET AL.: "Studies on Antitubercular and Antibacterial Agents: preparation of 1-(4-Amino benzoyl)-2-benzalhydrazine and 1-(4-(phenyl-thioureido)benzoyl)-2-substitu- ted benzalhydrazine" J. IND. CHEM. SOC., vol. 61, 1984, pages 718-720, XP001181932 Tableau 1, composés 1-15</p>	1,2
X	<p>SHAH ET AL.: "Studies on isoniazide derivatives. Preparation and Antimicrobial Activity of 2-Aryl-3-(pyridylcarbamoyl)-5-carboxymethy- l-4-thiazolidinones" J. IND. CHEM. SOC., vol. 62, no. 3, 1985, pages 255-257, XP001182001 Tableau 1, Composés 1-13</p>	1,2
X	<p>DAVE ET AL.: "Studies on Thiazolidinones as potential Antitubercular Compounds" J. INDIAN CHEM. SOC., vol. 63, no. 3, 1986, pages 320-322, XP001181800 Tableau 1, composés 1-12</p>	1,2
X	<p>COWPER ET AL.: "Studies on Aminonitriles as Drug potentials : Aminonitriles of Isoniazide" J. INST. CHEMISTS (INDIA), vol. 53, no. 7, 1981, pages 195-197, XP001181937 Tableau I, composés 1, 3-10, 13</p>	1,2
X	<p>GRAMMATICAKIS: "No 160. - Contribution a l'étude de l'absorption dans l'ultraviolet moyen et le visible des aryl- et aroyl-hydrazones. VII. - Nitrobenzoylhydrazones (o, m et p), 2e mémoire" BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, no. 3, 1970, pages 933-945, XP001181938 p. 943, composés 9°, 13°, 18°, 19°, 27° p. 944, composés 31°, 37°, 46°, 50° p. 945, composés 55°, 56°</p>	1,2
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2005/000199

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHARY ET AL.: "Synthesis of 2-methyl-N-(4-oxo-2-aryl-3-thiazolidinyl)- 1,8-naphthyridine-3-carboxamides" SULFUR LETTERS, vol. 8, no. 2, 1988, pages 79-88, XP001181799 Composé (3) -----	1,2
X	SHILIKADZE ET AL.: BULLETIN OF THE ACADEMY OF SCIENCES OF THE GEORGIAN SSR, vol. 91, no. 1, 1978, pages 145-148, XP001182018 Composés sur p. 145 -----	1,2
X	SALEM: "Clinico pathological studies on some newly synthetic quinoline derivatives" J. DRUG RES. EGYPT, vol. 12, no. 1-2, 1980, pages 107-114, XP002284235 Composé 3 -----	1
X	CARIATI ET AL.: "Synthesis, structure, and Second-Order Nonlinear optical Properties of Copper(II) and Palladium(II) Acentric Complexes with N-Salicylidene-N'-aroylhydrazine Tridentate Ligands" INORGANIC CHEMISTRY, vol. 41, no. 25, 2002, pages 6597-6603, XP002284236 Composés (I) page 6598 -----	1,2
X	US 3 829 492 A (GREENFIELD S ET AL) 13 August 1974 (1974-08-13) Tableau I, composés 25-27 -----	1,2
X	KAUPPI ET AL.: "Targeting Bacterial Virulence: Inhibitors of Type III Secretion in Yersinia" CHEMISTRY & BIOLOGY, vol. 10, no. 3, March 2003 (2003-03), pages 241-249, XP002284237 Composé 2 -----	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/000199

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 11106371	A	20-04-1999	NONE	
US 3829492	A	13-08-1974	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2005/000199

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7	C07D333/70	C07D307/54	C07D333/38	C07D307/68	C07D209/18
	C07D279/16	C07D215/50	C07D209/80	C07D405/12	A61K31/47
	A61K31/40	A61K31/54	A61K31/335	A61K31/38	C07C251/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1999, no. 09, 30 juillet 1999 (1999-07-30) & JP 11 106371 A (NISSHIN FLOUR MILLING CO LTD), 20 avril 1999 (1999-04-20) Composés du type 2, no. 34,39 Composés du type 3, no. 124, 127, 180, 188, 189 Composés du type 5, no. 164, 194, 197, 220 Composés du type 7, no. 64 abrégé	1-17
X	TRIVEDI ET AL.: "Synthesis and antimicrobial activity of some heterocyclic compounds" IND. J. CHEM., vol. 32B, 1993, pages 497-500, XP001181798 Composé IIe	1,2
	----- -/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 juin 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30/06/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo.nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fritz, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2005/000199

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>GEORGIEVA ET AL.: "Isonicotinoylhydrazone Analogs of Isoniazid: Relationship between Superoxide Scavenging and Tuberculostatic Activities" BIOCHEMISTRY (MOSCOW), vol. 67, no. 5, 2002, pages 588-591, XP001181795 Composé SH11</p>	1,2
X	<p>PATEL ET AL.: "Studies on Antitubercular and Antibacterial Agents: preparation of 1-(4-Amino benzoyl)-2-benzalhydrazine and 1-(4-(phenyl-thioureido)benzoyl)-2-substituted benzalhydrazine" J. IND. CHEM. SOC., vol. 61, 1984, pages 718-720, XP001181932 Tableau 1, composés 1-15</p>	1,2
X	<p>SHAH ET AL.: "Studies on isoniazide derivatives. Preparation and Antimicrobial Activity of 2-Aryl-3-(pyridylcarbamoyl)-5-carboxymethyl-4-thiazolidinones" J. IND. CHEM. SOC., vol. 62, no. 3, 1985, pages 255-257, XP001182001 Tableau 1, Composés 1-13</p>	1,2
X	<p>DAVE ET AL.: "Studies on Thiazolidinones as potential Antitubercular Compounds" J. INDIAN CHEM. SOC., vol. 63, no. 3, 1986, pages 320-322, XP001181800 Tableau 1, composés 1-12</p>	1,2
X	<p>COWPER ET AL.: "Studies on Aminonitriles as Drug potentials : Aminonitriles of Isoniazide" J. INST. CHEMISTS (INDIA), vol. 53, no. 7, 1981, pages 195-197, XP001181937 Tableau I, composés 1, 3-10, 13</p>	1,2
X	<p>GRAMMATICAKIS: "No 160. - Contribution a l'étude de l'absorption dans l'ultraviolet moyen et le visible des aryl- et aryl-hydrazones. VII. - Nitrobenzoylhydrazones (o, m et p), 2e mémoire" BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, no. 3, 1970, pages 933-945, XP001181938 p. 943, composés 9°, 13°, 18°, 19°, 27° p. 944, composés 31°, 37°, 46°, 50° p. 945, composés 55°, 56°</p>	1,2
	-/--	

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CHARY ET AL.: "Synthesis of 2-methyl-N-(4-oxo-2-aryl-3-thiazolidinyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxamides" SULFUR LETTERS, vol. 8, no. 2, 1988, pages 79-88, XP001181799 Composé (3) -----	1,2
X	SHILIKADZE ET AL.: BULLETIN OF THE ACADEMY OF SCIENCES OF THE GEORGIAN SSR, vol. 91, no. 1, 1978, pages 145-148, XP001182018 Composés sur p. 145 -----	1,2
X	SALEM: "Clinico pathological studies on some newly synthetic quinoline derivatives" J. DRUG RES. EGYPT, vol. 12, no. 1-2, 1980, pages 107-114, XP002284235 Composé 3 -----	1
X	CARIATI ET AL.: "Synthesis, structure, and Second-Order Nonlinear optical Properties of Copper(II) and Palladium(II) Acentric Complexes with N-Salicylidene-N'-aroylhydrazine Tridentate Ligands" INORGANIC CHEMISTRY, vol. 41, no. 25, 2002, pages 6597-6603, XP002284236 Composés (I) page 6598 -----	1,2
X	US 3 829 492 A (GREENFIELD S ET AL) 13 août 1974 (1974-08-13) Tableau I, composés 25-27 -----	1,2
X	KAUPPI ET AL.: "Targeting Bacterial Virulence: Inhibitors of Type III Secretion in Yersinia" CHEMISTRY & BIOLOGY, vol. 10, no. 3, mars 2003 (2003-03), pages 241-249, XP002284237 Composé 2 -----	1,2

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Henseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Démarche Internationale No

PCT/FR2005/000199

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
JP 11106371	A	20-04-1999	AUCUN	
US 3829492	A	13-08-1974	AUCUN	